



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Opsumit (macytentan) 10 mg
w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego
nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii
skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-2/2015

Data ukończenia: marzec 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Actelion Pharma Polska Sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Actelion Pharma Polska Sp. z o. o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Wykaz skrótów

µg	Mikrogram (10 ⁻⁶ gram)
6MWT	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6 minute walk test</i>)
ACCF	Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. <i>American College of Cardiology Foundation</i>)
Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
ALK-1	kinaza podobna do receptora aktywiny-1 (ang. <i>activin receptor-like kinase-1</i>)
AMB	Ambrisentan
amp.	ampułka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APAH	tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu innych chorób (ang. <i>associated pulmonary arterial hypertension</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
b/d	brak danych
BER	Beraprost
BMP2	receptor typu II dla białka morfogenetycznego kości (ang. <i>bone morphogenetic protein receptor Type II</i>)
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>brain natriuretic peptide</i>)
BOS	Bosentan
BSC	najlepsze leczenie wspomagające, terapia konwencjonalna (ang. <i>best supportive care</i>)
cAMP	cykliczny 3'-5'-adenozynomonofosforan (ang. <i>cyclic adenosine monophosphate</i>)
CCA	analiza kosztów-konsekwencji (ang. <i>cost-consequences analysis</i>)
CCB	Blokery kanałów wapniowych
CEAR	baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CENTRAL	Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a (ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>)
CHD	wrodzone wady serca (ang. <i>congenital heart disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
CO	pojemność minutowa serca (ang. <i>cardiac output</i>)
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUR	iloraz kosztu i efektu (ang. <i>cost utility ratio</i>)
DBP	ciśnienie rozkurczowe (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
EBM	Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EC	Komisja Europejska (ang. <i>European Commission</i>)
EKG	elektrokardiogram (ang. <i>electrocardiogram</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Excerpta Medica Database</i>)

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

EPAR	Europejski Publiczny Raport Oceniający (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EPO	Epoprostenol
ERA	Antagonista receptora endoteliny(ang. <i>endothelin receptor antagonist</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. <i>European Respiratory Society</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FC-WHO	Klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia
FDA	Europejska Agencja Leków Amerykańska Agencja Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GVD	Global Value Dossier
HAS	Francuska agencja oceny technologii medycznych (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HPAH	Dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>heritable pulmonary arterial hypertension</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRCT	Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. <i>High Resolution Computed Tomography</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Dożylny (ang. <i>intravenous</i>)
ILO	Iloprost
ILO+ SIL	Iloprost+ sildenafil
IPAH	Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>idiopathic pulmonary arterial hypertension</i>)
IS	Istotność statystyczna
LN	Logarytm naturalny
LYG	Lata życia (ang. <i>life-years gained</i>)
MAC	Macytentan
mc.	masa ciała
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MEDLINE	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>)
MESH	Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Medical Subject Headings</i>)
mmHg	milimetr słupa rtęci
MZ	Minister Zdrowia
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NP	Nadciśnienie płucne
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

OPDP	System publicznej ochrony zdrowia w Ontario (ang. <i>Ontario Public Drug Programs</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
p	Znamienność statystyczna (ang. <i>p-value</i>)
p.o.	Podanie doustne
PAH	Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>)
PAH-CTD	Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu chorób tkanki łącznej (ang. <i>pulmonary arterial hypertension-connective tissue disease</i>)
PAP	ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary artery pressure</i>)
PAP	Ciśnienie w tętnicy płucnej
PDE-5	Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase inhibitors</i>)
PH	Nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i>)
PICO	Populacja, interwencja wnioskowana, komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PP	Analiza <i>per protocol</i>
PRO	Prostanoidy (ang. <i>prostanoids</i>)
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
pts.	Pacjenci (ang. <i>patients</i>)
PVOD	choroba zarostowa żył płucnych (ang. <i>pulmonary veno-occlusive disease</i>)
PVR	naczyniowy opór płucny (ang. <i>pulmonary vascular resistance</i>)
PWP	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary wedge pressure</i>)
PWP	Ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>qualit- adjusted life year</i>).
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
r.	Rok
RAP	ciśnienie w prawym przedsionku (ang. <i>right atrial pressure</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RHC	cewkowanie prawego serca (ang. <i>right heart catheterization</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRR	Względna redukcja odsetka (ang. <i>Relative Rate Reduction</i>)

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RV	prawa komora (ang. <i>right ventricle</i>)
s.c.	Podanie śródskórne
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SF-36	krótki kwestionariusz generyczny do oceny jakości życia składający się z 36 pytań i 8 wymiarów (ang. <i>short-form health survey with only 36 questions</i>)
SF-36	Short Form 36 (kwestionariusz oceny jakości życia)
SF-6D	6-cio wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. <i>short form – 6 dimension</i>)
SIL	Sildenafil
SOC	System Organ Class
TAD	Tadalafil
TNP	Tętnicze nadciśnienie płucne
TRE	Treprostinil
TTO	metoda handlowania (ang. <i>time trade off</i>)
ULN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
URPL	Urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	o Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
V/Q	Wentylacyjno-perfuzyjny (ang. <i>ventilation/perfusion</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz Leków Refundowanych
WMD	Średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZN	Zdarzenia niepożądane
µm	mikrometr

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	9
2. Problem decyzyjny	13
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	13
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	14
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	14
2.4. Problem zdrowotny.....	17
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	24
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	24
2.5.2. Status rejestracyjny	24
3. Ocena analizy klinicznej	27
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	27
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	27
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	38
3.1.3. Opublikowane przeglądy systematyczne	39
3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.2.1.1. Strategia wyszukiwania	39
3.2.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	40
3.2.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.2.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.2.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.2.2. Wyniki analizy skuteczności	48
3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
3.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	54
4. Ocena analizy ekonomicznej	57
4.1. <i>Opublikowane analizy ekonomiczne</i>	57
4.2. <i>Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy</i>	57

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	63
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	64
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	64
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	65
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	66
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	72
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	72
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	76
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	79
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	80
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	80
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	80
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	80
9.1. Rekomendacje kliniczne	80
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	83
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	85
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	86
11. Opinie ekspertów.....	87
12. Kluczowe informacje i wnioski	89
13. Źródła.....	93
14. Załączniki	94

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 13.01.2015 r.
MZ-PLR-4610-597(3)/KB/14

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Opsumit (macytentan)

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

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- **Opsumit (macytentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl., kod EAN 76401119311333: PLN**

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.

Nowogrodzka 21

Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Actelion Registration Ltd.,

Chiswick Tower 13th Floor,

389 Chiswick High Road,

Londyn W4 4AL

Wielka Brytania

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa leku	Postać i dawka
Ambrisentan		
Glaxo Group Ltd.	Volibris	tabl. powł., 5/10 mg
Bosentan		
Marklas Nederland BV	Stayveer	tabl. powł., 62,5/125 mg,
Zentiva K.S.,	Bopaho	tabl. powł., 62,5/125 mg,
Actelion registration Ltd.	Tracleer	tabl. do sporządzania zawiesiny, 32 mg tabl. powł., 62,5/ 125 mg.
Celon pharma S.A.	Bosentan Celon	tabl. powł., 125 mg
Sandoz GmbH	Bosentan Sandoz	tabl. powł., 62,5/125 mg,
Iloprost		
Bayer Pharma AG	Ventavis	Płyn do inhalacji z nebulizatora, 10 mcg/ml,
	Ilomedin 20	koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego, 20 mcg/ml
Sildenafil		
Egis Pharmaceuticals Plc, Węgry	Amfidor	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A., Polska	Ecriten	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Actavis Group Ptc Ehf, Islandia	Erasilton	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Polfarmex S.A., Polska	Falsigra	tabletki, 0,05/ 0,1g
Sigillata Ltd, Wielka Brytania	Fildlata	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Lek-Am Sp. Z O.O., Polska	Lekap	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Laboratorios Liconsa S.A., Hiszpania	Licosil	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska	Maxigra	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Pfizer Limited, Wielka Brytania	Revatio	roztwór do wstrzyknięć, 0,8 mg/ml
Actavis Group Ptc Ehf., Norwegia	Rosytona	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Sun-Farm Sp. Z O.O., Polska	Sildeagil	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Sopharma Warszawa Sp. Z O.O., Polska	Silden	tabletki, 0,05/ 0,1g
1a Pharma GmbH, Niemcy	Sildenafil -1A Pharma	tabletki, 0,05/ 0,1g
Accord Healthcare Polska Sp.Z O.O., Polska	Sildenafil Accord	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Actavis Group Ptc Ehf, Islandia	Sildenafil Actavis	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Apotex Europe B.V., Holandia	Sildenafil Apotex	tabletki, 0,05/ 0,1g
Arrow Poland S.A., Polska	Sildenafil Arrow	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Aspen Pharma Trading Limited, Irlandia	Sildenafil Aspen	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Axxon Sp. Z O.O., Polska	Sildenafil Axxon	tabletki, 0,05/ 0,1g
Bluefish Pharmaceuticals Ab, Szwecja	Sildenafil Bluefish	tabletki, 0,05/ 0,1g
Synoptis Pharma Sp. Z O.O., Polska	Sildenafil Genoptim	tabletki, 0,1g
Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej Hasco-Lek S.A., Polska	Sildenafil Hasco	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Laboratorios Liconsa S.A., Hiszpania	Sildenafil Liconsa	tabletki, 0,05/ 0,1g
Macleods Pharma Uk Limited, Wielka Brytania	Sildenafil Macleods	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Medana Pharma Spółka Akcyjna, Polska	Sildenafil Medana	tabletki, 0,05/ 0,1g
Mylan S.A.S., Francja	Sildenafil Mylan	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Pfizer Europe Ma Eeig, Wielka Brytania	Sildenafil Pfizer	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Ranbaxy (Poland) Sp. Z O.O., Polska	Sildenafil Ranbaxy	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Ratiopharm GmbH, Niemcy	Sildenafil Ratiopharm	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Sandoz GmbH, Austria	Sildenafil Sandoz	tabletki/ lame ki, 0,025/ 0,05/ 0,075/ 0,1g
Stada Arzneimittel Ag, Niemcy	Sildenafil Stada	tabletki, 0,05/ 0,1g
Symphar Sp. Z O.O., Polska	Sildenafil Symphar	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. Z O. O., Polska	Sildenafil Teva	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Farmacom Sp. Z O.O., Polska	Sildenafilum Farmacon	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
+Pharma Arzneimittel GmbH, Austria	Silfeldrem	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Dolorgiet GmbH & Co. Kg, Niemcy	Silnerton	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Zentiva A.S., Słowacja	Taxier	tabletki, 0,05/ 0,1g
Pfizer Limited, Wielka Brytania Ichem Sp. Z O.O., Polska	Viagra	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Zentiva A.S., Słowacja	Vigrande	tabletki, 0,025
Krka D.D. Novo Mesto, Słowenia	Vizarsin	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Pharmaswiss Czeska Republika S.R.O., Czechy	Xalugra	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g
Tactica Pharmaceuticals Sp. Z O.O., Polska	Yextor	tabletki, 0,05/ 0,1g

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Opsumit (macytentan), 10 mg, tabl. powl., 30 tabl., kod EAN 76401119311333**

stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”, został przekazany do AOTM dnia 13 stycznia 2015 r. pismem znak MZ-PLR-4610-597(3)/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego. Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem. Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, 29 września 2014 r.
- [REDAKTOWANE], Analiza kliniczna. Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem. Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, 29 września 2014 r.
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna. Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem. Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, wrzesień 2014 r.
- [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem. Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, wrzesień 2014 r.

Do wniosku dołączono również m.in.: projekt opisu programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”.

Pismem z dnia 6 lutego 2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-2/ET/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 9 lutego 2015 r., znak MZ-PLR-4610-597(5)/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy *Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.* z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

Wnioskodawca udzielił wyjaśnień pismem z dnia 20 lutego 2015 r., przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia dnia 20 lutego 2015 r., pismem znak MZ-PLR-4610-597(6)/KB/14.

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
w ramach analizy klinicznej	
Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).	Agencja podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w piśmie znak AOTM-OT-4351-2/ET/2014. Opis technologii opcjonalnych przedstawiono w rozdziale 3.1 Alternatywne technologie medyczne
w ramach analizy ekonomicznej	
W analizie ekonomicznej nie przedstawiono przeglądu systematycznego użyteczności (§ 5. ust. 12 Rozporządzenia).	Agencja podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w piśmie znak AOTM-OT-4351-2/ET/2014.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Opsumit (macytentan) nie był dotychczas oceniany przez Agencję, natomiast substancja czynna sildenafil, stosowana w skojarzeniu z macytentanem we wnioskowanym wskazaniu, była dotychczas trzykrotnie przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W tabeli powyżej przedstawiona została opinia Rady Konsultacyjnej z 2008 pozytywnie odnosząca się do finansowania ze środków publicznych pochodnych prostacykliny, w tym iloprostu, który w skojarzeniu z sildenafiliem stanowi wskazany przez Wnioskodawcę komparator dla macytentanu.

W 2008 roku Rada Konsultacyjna wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ze środków publicznych sildenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bosentanu lub pochodnych prostacykliny. W 2013 roku, Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała objęcie refundacją sildenafilu i bosentanu w zakresie odmiennych wskazań, dawkowania, lub sposobu podawania niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, określonych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. W 2014 roku pozytywnie zaopiniowano refundację produktu leczniczego Revatio (sildenafil) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafiliem (ICD-10: I27, I27.0)”.

Ze względu na stanowisko Agencji, uwzględniające konieczność rozważenia dodatkowo ambrisentanu oraz bosentanu - substancji stosowanych w leczeniu II rzutu w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” jako potencjalnych komparatorów, w tabeli poniżej przedstawiono również stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT dla wymienionych powyżej substancji.

Tabela 2. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Sildenafil		
Rekomendacja nr Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 217/2014 oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 272 /2014 z dnia 15 września 2014 r.	Rekomendacja „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 590999096778, w ramach wnioskowanego	Rekomendacja nr Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 217/2014 oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 272 /2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Revatio (sildenafil citras) w ramach programu lekowego „Leczenie

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>w sprawie oceny leku Revatio (sildenafil citras) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27.0)”</p>	<p>osobnego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27.0). Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revatio, sildenafil citras [...], w ramach obecnie istniejącego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie [...].”</p>	<p>tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27.0)”</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-15149-202/BRB/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rekomendacja Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją substancji sildenafilum i bosentanum (leków Tracleer i Revatio) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, określonych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.</p> <p>Uzasadnienie „Wnioskowanie dotyczy poszerzenia wskazań o choroby, które należy traktować jako sieroce. Liczba dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji jest w takim przypadku ograniczona i poszerzenie wskazań jest uprawnione na podstawie przesłanek patofizjologicznych i badań gorszej jakości, oceniających zastępcze punkty końcowe. Takie postępowanie potwierdzają również rekomendacje towarzystw naukowych. Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że zgodnie z założeniami aktualnie przyjętego programu leczenia nadciśnienia płucnego, bosentan stosowany jest jako lek I rzutu wyłącznie u chorych z wadami wrodzonymi serca/zespołem Eisenmengera. Po przyjęciu wnioskowanej zmiany bosentan będzie mógł być stosowany jako lek pierwszego rzutu u wszystkich chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Istotna różnica kosztów leczenia sildenafilem i bosentanem stwarza konieczność analizy skutków ekonomicznych takiej zmiany.”</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-15149-202/BRB/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r w sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer), epoprostenolu (Flolan), iloprostu (Ventavis), syldenafilu (Revatio) i treprostinilu (Remodulin) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego</p>	<p>Rekomendacja „Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych pochodnych prostacykliny dla ograniczonej liczby chorych, których leczenie nadzorowane będzie przez konsultanta krajowego, w ramach programu terapeutycznego.”</p> <p>Uzasadnienie „Dostępne wyniki badań wskazują, że leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (bozentan, epoprostenol, iloprost,</p>	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r w sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer), epoprostenolu (Flolan), iloprostu (Ventavis), syldenafilu (Revatio) i treprostinilu (Remodulin) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego</p>

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	syldenafil, treprostynil) mają porównywalną efektywność kliniczną. W terapii PAH celowe jest stosowanie i finansowanie ze środków publicznych sildenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bozentanu lub pochodnych prostacykliny.”	
Ambrisentan, bosentan		
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 267/2012 z dnia 10 grudnia 2012 r. o utworzeniu wspólnej grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne ambrisentan i bosentan we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego</p>	<p>Rekomendacja Rada Przejrzystości rekomenduje utworzenie odrębnej grupy limitowej dla dwóch leków zawierających substancję czynną ambrisentan: Volibris 5 mg i Volibris 10 mg.</p> <p>Uzasadnienie Ambrisentan i bosentan należą do grupy antagonistów receptora dla endoteliny 1 i mają podobny mechanizm działania. Na podstawie rekomendacji klinicznych można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że oba leki są porównywalne w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP). Przeciwnie włączeniu tych substancji do wspólnej grupy limitowej przemawia inny zakres refundacji: przewiduje się stosowanie ambrisentanu tylko w II rzucie TNP, podczas gdy bosentan jest refundowany zarówno w I i II rzucie TNP i jest jedyną opcją terapeutyczną dla dzieci.</p>	
<p>Rekomendacja nr 52/2012 oraz 53/2012 z dnia 3 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 5 mg i 10 mg tabl. pow. 30 tabl., w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0)</p>	-	<p>Rekomendacja Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 5 mg oraz 10 mg, tabl. powl., 30 tabl., kod EAN 5909990643165 oraz 10 mg, tabl. powl., 30 tabl., kod EAN 5909990643189 w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27; I27.0)”, poszerzonego o wnioskowaną technologię medyczną oraz rekomenduje utworzenie wspólnej grupy limitowej z bozentanem.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 5 mg, tabl. powl., 30 tabl., kod EAN 5909990643165 oraz 10 mg, tabl. powl., 30 tabl., kod EAN 5909990643189 w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27;I27.0)”.</p> <p>Uzasadnienie</p>

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
		<p>W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją w ramach istniejącego programu lekowego.</p> <p>Prezes rekomenduje również utworzenie wspólnej grup limitowej z bozentanem. Wnioskowany produkt leczniczy jest wartościową opcją terapeutyczną w leczeniu nadciśnienia płucnego. Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi i opiniami ekspertów lek posiada udowodnioną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rekomendacja Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie Ambrisentan wydaje się być lekiem skutecznym, bezpieczniejszym oraz jednocześnie tańszym od obecnie stosowanego bosentanu, wobec czego powinien być finansowany ze środków publicznych w ramach przedmiotowego terapeutycznego programu zdrowotnego.</p>	-

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bjp/> (data dostępu 09.02.2015)

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10 I27, I27.0 - (Inne zespoły sercowo - płucne, pierwotne nadciśnienie płucne)

Tętnicze nadciśnienie płucne jest klasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary hypertension – PH), definiowanego jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg (milimetr słupa rtęci) w spoczynku, oznaczone podczas cewnikowania prawej części serca. Tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje niejednorodne stany, których wspólną cechą są obrazy kliniczne i hemodynamiczne oraz zasadniczo identyczne zmiany patomorfologiczne w mikrokrążeniu płucnym.

W poniższej tabeli zamieszczono definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego.

Tabela 3. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego wg ESC/ERS 2009

Definicja	Cechy	Grupa kliniczna
Nadciśnienie płucne	Średnie PAP ≥ 25 mmHg	Wszystkie
Przedwołniczkowe	Średnie PAP ≥ 25 mmHg PWP ≤ 15 mmHg CO prawidłowy albo zmniejszony	1. Tętnicze nadciśnienie płucne; 3. PH w przebiegu chorób płuc; 4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH; 5. PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Pozawołniczkowe PH Bierne	Średnie PAP ≥ 25 mmHg PWP > 15 mmHg	2. PH w przebiegu chorób lewego serca

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Definicja	Cechy	Grupa kliniczna
Odczynowe (nieproporcjonalnie duże, hiperkinetyczne)	CO prawidłowy albo zmniejszony TPG \leq 12 mmHg (bierne) TPG $>$ 12 mmHg (odcynowe)	

CO – pojemność minutowa, PAP – ciśnienie w tętnicy płucnej, PH – nadciśnienie płucne, PWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, TPG – przepłuczny gradient ciśnienia (średnie PAP – średnie PWP)

Zgodnie z klasyfikacją kliniczną nadciśnienia płucnego Dana Point 2008, wyróżnia się następujące grupy nadciśnienia płucnego:

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)

- 1.1. Idiopatyczne
- 1.2. „Dziedziczne”
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, endoglina (z dziedziczną teleangiektazją krwotoczną lub bez niej)
 - 1.2.3. Bez znanej przyczyny
- 1.3. Wywołane przez leki lub toksyny
- 1.4. W przebiegu wybranych chorób (APAH)
 - 1.4.1. Choroby tkanki łącznej
 - 1.4.2. Zakażenie HIV
 - 1.4.3. Nadciśnienie wrotne
 - 1.4.4. Wady wrodzone serca
 - 1.4.5. Schistosomatoza
 - 1.4.6. Przewlekłe niedokrwistości hemolityczne
- 1.5. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków

1A. Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włóścińców płucnych

2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca

- 2.1. Zaburzenia czynności skurczowej
- 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej
- 2.3. Wady zastawkowe

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

- 3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc
- 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi
- 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu
- 3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej
- 3.6. Przewlekła ekspozycja na duże wysokości
- 3.7. Wady rozwojowe

4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne

5. PH o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie

- 5.1. Choroby układu krwiotwórczego: choroby rozrostowe szpiku, splenektomia
- 5.2. Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna z komórkami Langerhansa, limfangioleiomiomatoza (naczyniakowatość limfatyczna), neurofibromatoza, zapalenie naczyń
- 5.3. Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy
- 5.4. Obturacja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek leczona metodą dializy

Źródło: Wytyczne ESC/ERS 2009, Szczeklik 2012

Epidemiologia

Brak jest epidemiologicznych danych porównawczych dotyczących chorobowości poszczególnych grup nadciśnienia płucnego.

Grupa 1., PAH - dane pochodzące ze Szkocji i innych krajów potwierdziły, że chorobowość PAH mieści się w zakresie 15–50 przypadków na milion osób w populacji mieszkańców Europy. W rejestrze francuskim 39,2% chorych miało IPAH i 3,9% PAH w wywiadzie rodzinnym. W podgrupie APAH 15,3% osób miało chorobę tkanki łącznej (CTD, głównie sklerodermię), 11,3% – CHD, 10,4% – PH, 95% – PAH związany z przyjmowaniem leków anorektycznych i 6,2% – zakażenie HIV.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Źródło: Wytyczne ESC/ERS 2009,

Etiologia i patogeneza

Proces inicjujący zmiany patologiczne w PAH nadal nie jest poznany, chociaż wiadomo, iż ma ono etiologię wieloczynnikową, obejmującą różne szlaki biochemiczne i typy komórek. Wzrost PVR wynika z różnych mechanizmów, na które składają się m.in. skurcz naczyń, przebudowa naczyń płucnych z proliferacją i zawężaniem światła, zapalenie i zakrzepica. Nasilony skurcz naczyń wiązano z nieprawidłową czynnością lub ekspresją kanałów potasowych w obrębie komórek mięśni gładkich oraz z dysfunkcją śródbłonna. Dysfunkcja śródbłonna prowadzi do przewlekłe zmniejszonego wytwarzania substancji antyproliferacyjnych, np. NO i prostacykliny; towarzyszy jej nadmierna ekspresja związków naczynioskurczowych i proliferacyjnych, np. tromboksanu A2 i endoteliny 1. U chorych z PAH opisano również obniżone stężenia innych substancji o działaniu wazodylatacyjnym i antyproliferacyjnym, np. wazoaktywnego peptydu jelitowego. Wiele z tych nieprawidłowości zwiększa napięcie naczyniowe i sprzyja przebudowie naczyń polegającej na proliferacji, obejmującej kilka rodzajów komórek: zarówno komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich, jak i fibroblasty. W przyrodzie stwierdza się ponadto zwiększone wytwarzanie macierzy zewnątrzkomórkowej w zakresie kolagenu, elastyny, fibronektyny i tenascyny. Komórki zapalne i płytki krwi (za pośrednictwem szlaku serotoninowego) mogą także odgrywać istotną rolę w rozwoju PAH. U chorych z PAH wykazano zaburzenia prozakrzepowe, a skrzepliny stwierdza się zarówno w małych dystalnych tętnicach płucnych, jak i w sprężystych proksymalnych tętnicach płucnych.

Źródło: Wytyczne ESC/ERS 2009

Obraz kliniczny

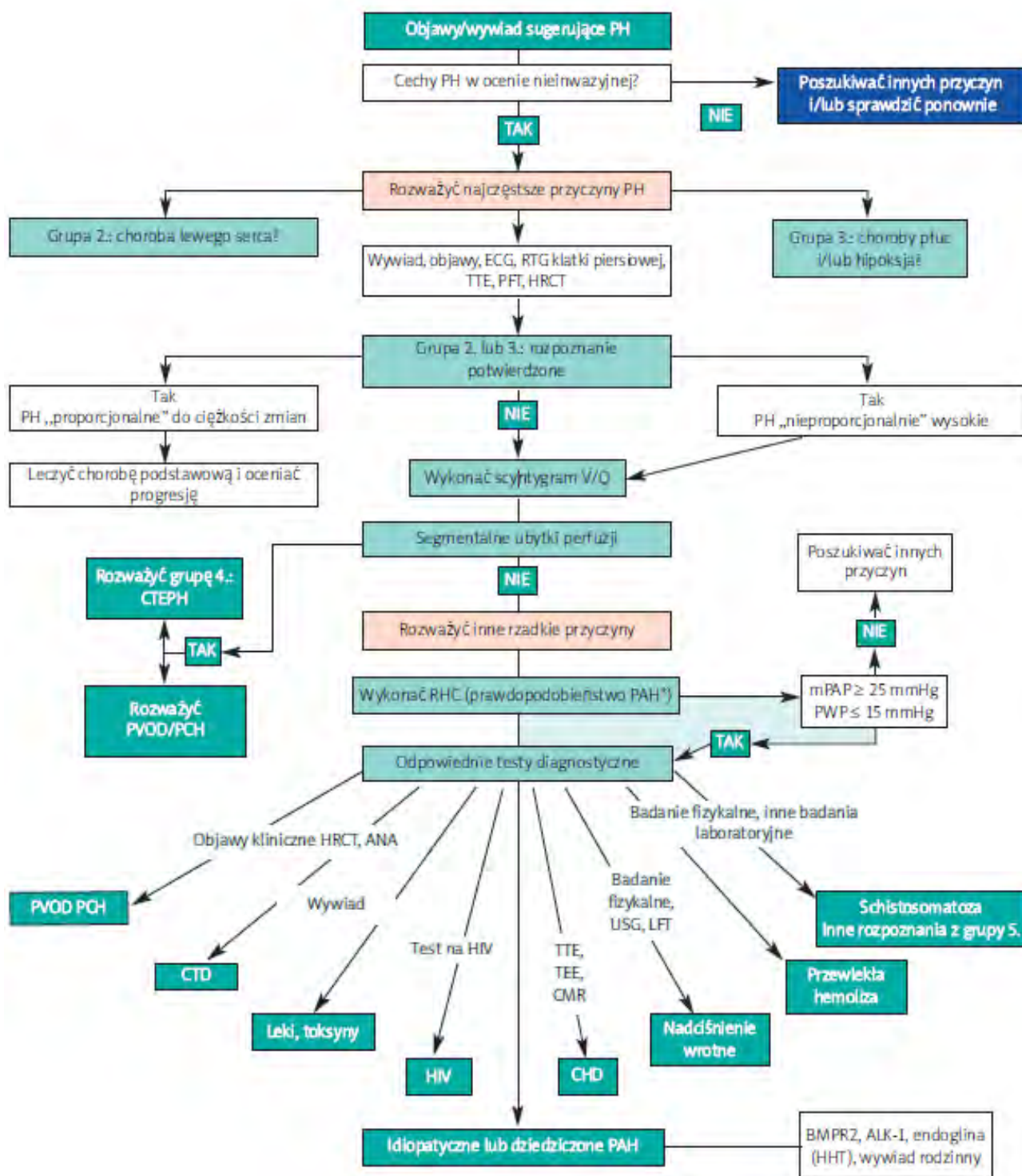
We wczesnym okresie choroby, mimo obecnych zmian hemodynamicznych, u chorych mogą nie występować żadne objawy. Zgłaszane przez chorych z TNP skargi wynikają z zaburzeń wymiany gazowej i ograniczenia frakcji wyrzutowej, ale nie są swoiste dla tej choroby. Są to najczęściej duszność wysiłkowa (objaw, który wystąpił u 60% chorych z grupy NIH), zmęczenie oraz osłabienie. Wraz z postępem choroby pojawiają się dławicowe bóle w klatce piersiowej, omdlenia i stany przedomdleniowe, zgłaszane przez prawie połowę chorych. W zaawansowanej chorobie stwierdza się cechy niewydolności prawej komory i postępujące wyniszczenie. W badaniu przedmiotowym słyszalna jest wzmocniona akcentacja drugiego tonu serca nad tętnicą płucną, wczesny klik skurczowy, śródskurczowy szmer wyrzutowy oraz wyczuwalne jest unoszenie okolicy przedsercowej. W fazie zaawansowanej ciężkiego nadciśnienia płucnego lub niewydolności prawej komory słyszalny jest szmer holosystoliczny nad zastawką płucną, który nasila się w czasie wdechu, widoczne wzmocnienie fali „v” tętna żylnego, dodatni objaw wątrobowo-szyjny, zaznaczone poszerzenie żył szyjnych. Występują powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe, wodobrzusze oraz skłonność do hipotonii.

Źródło: Konopka 2013, Więsik-Szewczyk 2010

Diagnostyka

Ocena chorego z podejrzeniem PH wymaga przeprowadzenia szeregu badań w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia klinicznej grupy PH i swoistej etiologii w obrębie grupy PAH oraz oceny zaburzeń czynnościowych i hemodynamicznych. Ponieważ PAH, a zwłaszcza IPAH to rozpoznanie ustalane przez wykluczenie, przydatny jako punkt wyjścia może być algorytm diagnostyczny.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)



Rysunek 1 Algorytm diagnostyczny ESC/ERS 2009.

ALK-1 – aktywinoreceptoropodobna kinaza typu 1, ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, BMPR2 – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości, CHD – wrodzone wady serca, CMR – rezonans magnetyczny serca, CTD – choroby tkanki łącznej, Grupa – jedna z grup klinicznych (Tabela 4.), HHT – dziedziczna teleangiektazja krwotoczna, HIV – ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności, HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, LFT – próby czynnościowe wątroby, mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, PAH – tętnicze nadciśnienie płucne, PCH – hemangiomatoza płucna, PFT – próby czynnościowe układu oddechowego, PH – nadciśnienie płucne, PVOD – choroba zarostowa żył płucnych, PWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, RHC – cewnikowanie prawego serca, TEE – echokardiografia przezprzełykową, TTE – echokardiografia przezklatkową, USG – ultrasonografia jamy brzusznej, scyntygrafia V/Q – scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna.

W ocenie klinicznej stosuje się klasyfikację czynnościową Światowej Organizacji Zdrowia – Who-FC (World Health Organization functional class), która jest zaadaptowaną na potrzeby chorych z nadciśnieniem

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

płucnym klasyfikacją NYHA (New York Heart Association) stosowaną u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Na podstawie stopnia ograniczenia aktywności fizycznej i objawów klinicznych (duszność, zmęczenie, dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, stany przedomdleniowe) chory zostaje przyporządkowany do jednej z czterech klas.

Tabela 4. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym wg WHO/NYHA

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

Źródło: Konopka 2013, Wytyczne ESC/ERS 2009, Szczeklik 2012

Leczenie i cele leczenia

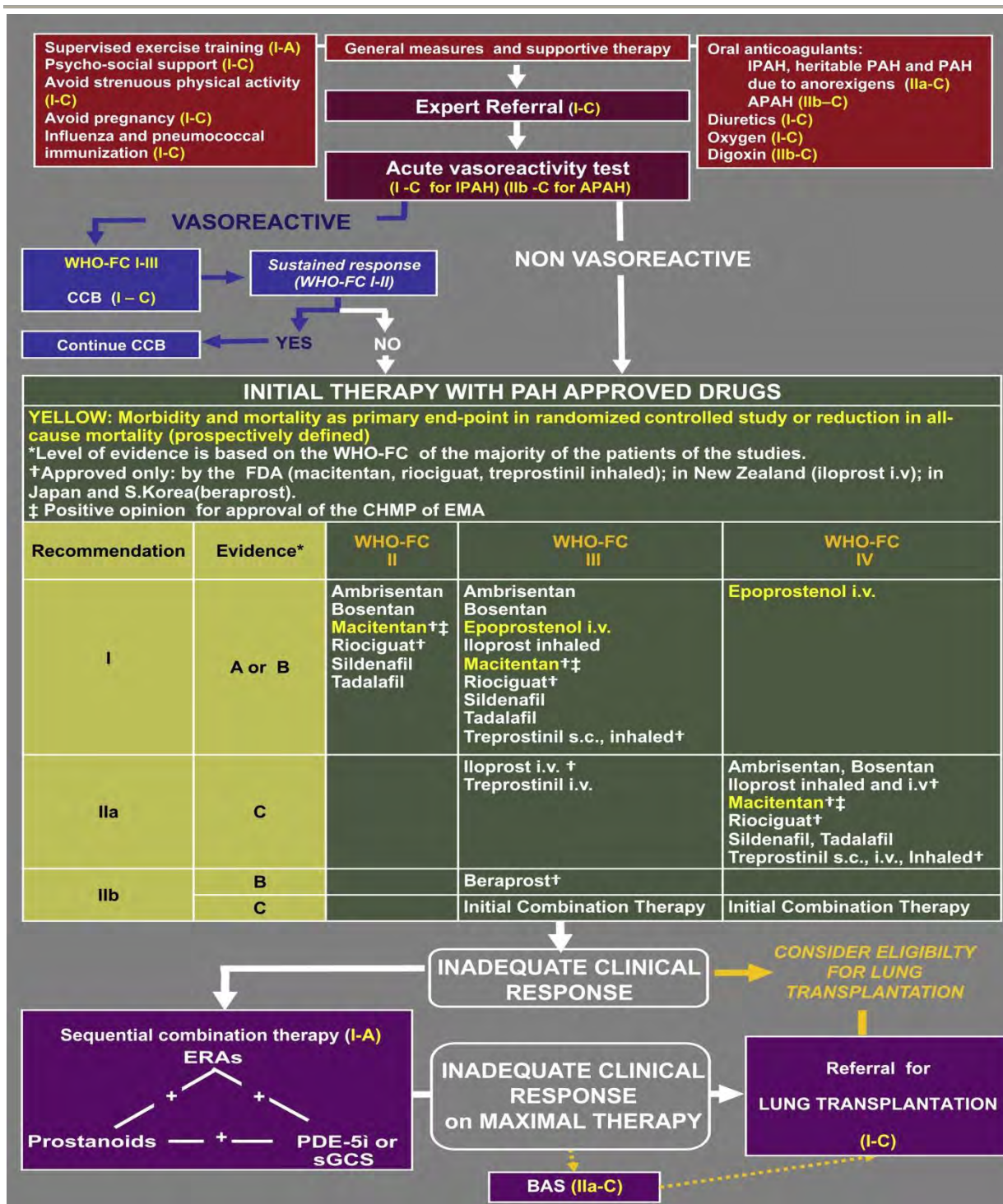
Poniższy rysunek przedstawia algorytm terapeutyczny dla pacjentów z PAH rekomendowany przez *American College of Cardiology Foundation 2013*, dotyczący trzech głównych obszarów postępowania terapeutycznego:

- 1) środki ogólne, leczenie wspomagające, badania reaktywności naczyń i leczenie z zastosowaniem antagonistów wapnia;
- 2) wstępne leczenie zatwierdzonymi preparatami PAH;
- 3) odpowiedź kliniczna na terapię początkową, rozważenie zastosowania terapii skojarzonej, a w przypadku braku/niedostatecznej odpowiedzi klinicznej - balonową septostomię przedsionkową i przeszczepienie płuc.

Ponadto, początkowa swoista farmakoterapia dla PAH została podzielona w zależności od stopnia klasyfikacji czynnościowej wg WHO/NYHA, w której znajduje się pacjent.

Swoistą farmakoterapię tętniczego nadciśnienia płucnego należy rozpoczynać u pacjentów z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności lub w przypadkach złej tolerancji dużych dawek blokerów wapniowych.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)



Rysunek 2. Algorytm terapeutyczny dla chorych z PAH (tylko z grupy klinicznej 1).

APAH – PAH w przebiegu wybranych chorób, BAS – balonowa septostomia przedsionkowa, CCB – antagonistę wapnia, ERA – antagonistę receptora endoteliny, IPAH – idiopatyczne PAH, PDE-5i – inhibitor fosfodiesterazy typu 5, WHO-FC – klasy czynnościowe wg WHO

Terapia konwencjonalna

Doustne leki przeciwzakrzepowe. U pacjentów z IPAH bardzo często stwierdza się zmiany zakrzepowe w naczyniach, zaburzenia szlaków krzepnięcia i fibrynolizy. Powyższe obserwacje oraz możliwa obecność nieswoistych czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. niewydolności serca i unieruchomienia stanowią naukową podstawę do podawania doustnych leków przeciwzakrzepowych w

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

PAH.

Leki moczopędne. Zdekompensowana niewydolność RV prowadzi do zatrzymania płynów, podwyższenia osrodkowego ciśnienia żylnego, przekrwienia wątroby i obrzęków obwodowych. Chociaż nie przeprowadzono RCT oceniających diuretyki podawane w PAH, doświadczenie kliniczne wskazuje na wyraźną korzyść ze stosowania tych leków u chorych przewodnionych. Wybór i dawka diuretyku pozostają w gestii lekarza leczącego PAH. Należy też rozważyć dołączenie do terapii antagonistów aldosteronu. Istotne znaczenie ma monitorowanie czynności nerek i stężenia elektrolitów, aby uniknąć hipokalemii i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, które mogą prowadzić do przednerkowej niewydolności nerek.

Digoksyna. Wykazano, że digoksyna zwiększa w sposób ostry CO w IPAH, chociaż jej skuteczność w podawaniu przewlekłym jest nieznana. Lek ten można stosować w celu zwolnienia czynności komór u pacjentów z PAH, u których wystąpią tachyarytmie przedsionkowe

Swoista farmakoterapia

W grupie chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym obejmuje zastosowanie: antagonistów kanałów wapniowych, prostanoidów, antagonistów receptora dla endoteliny oraz inhibitorów fosfodiesterazy typu 5.

Antagoniści kanałów wapniowych. Najczęściej stosuje się nifedypinę, diltiazem, amlodypinę. Leczenie można wdrożyć u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie I – III (WHO-fc) u których wykonano ostry test wazoreaktywności i potwierdzono zachowaną odpowiedź na substancje naczyniorozszerzające.

Prostanoidy. Obecnie stosuje się epoprostenol, iloprost, treprostinil. Naturalnym przedstawicielem prostanoidów jest prostacyklina – substancja syntetyzowana przez komórki śródbłonna wykazująca silne działanie naczyniorozszerzające i antyagregacyjne. Zmniejszona produkcja prostacykliny, stwierdzana u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, upośledza rozkurcz tętniczek krążenia płucnego i prowadzi do wzmożonej proliferacji komórek ściany naczynia. Są to substancje o krótkim okresie półtrwania, wymagające wielokrotnych podań w ciągu doby.

Antagoniści receptora endoteliny. Endotelina 1 to jedna z najsilniej działających substancji naczynioskurczowych i mitogennych, odgrywająca istotną rolę w patogenezie tętniczego nadciśnienia płucnego. Aktualnie w praktyce klinicznej stosuje się bosentan i ambrisentan. Duże nadzieje wiąże się z macitentanem, nowym lekiem z grupy antagonistów receptora dla endoteliny. Macitentan jest zatwierdzony przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) dla pacjentów z PAH oraz uzyskał pozytywną opinię Europejskiej Agencji Leków (EMA) w tym wskazaniu.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5. Mechanizm działania tlenu azotu polega na aktywacji wewnątrzkomórkowej cyklicznej guanylowej (CG), odpowiadającej za produkcję cyklicznego guanozylomonofosforanu (cGMP), który wywiera ostateczny efekt biologiczny (naczyniorozszerzający i antyproliferacyjny). Fosfodiesteraza typu 5 to enzym odpowiedzialny za degradację cyklicznego guanozylomonofosforanu (cGMP) do nieaktywnego guanozylomonofosforanu (GMP). Spośród dostępnych związków w leczeniu stosuje się sildenafil i tadalafil.

Leczenie skojarzone

Po terapii początkowej, kolejne etapy farmkoterapii zależne są od odpowiedzi klinicznej pacjenta, która jest zwykle aktualizowana co 3 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Odpowiedź kliniczna jest oparta na ocenie różnych parametrów, m.in. stopnia klasyfikacji czynnościowej wg WHO, wydolności wysiłkowej, wskaźnika sercowym, ciśnienia w prawym przedsionku, stężenia NT-proBNP w osoczu, parametrów echokardiograficznych oraz postrzegania potrzeby dodatkowego leczenia lub zmiany leczenia. Jeśli po leczeniu preparatami stosowanymi w monoterapii odpowiedź kliniczna uważana jest za nie odpowiednią, należy rozważyć sekwencyjne leczenie skojarzone, obejmujące zastosowanie leków z różnych klas (prostanoidy, antagoniści receptora endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy typu 5).

Wytyczne ESC/ERS 2009 definiują niedostateczną odpowiedź kliniczną chorych zaklasyfikowanych wstępnie do klasy II lub III WHO-FC jako:

- Stan kliniczny określony jako stabilny i niezadowolający,
- Stan kliniczny określony jako niestabilny i pogarszający się.

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na podwójną terapię skojarzoną, należy rozważyć zastosowanie potrójnego skojarzonego leczenia. Brak odpowiedzi klinicznej, pomimo stosowania optymalnego leczenia zachowawczego lub niedostępność takiego leczenia, jest wskazaniem do wykonania przedsionkowej septostomii balonowej i/lub przeszczepienia płuc.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

W tabeli poniżej przedstawiono przekazane przez Narodowy Fundusz Zdrowia dane dla lat 2013 i 2014, dotyczące liczby pacjentów powyżej 18 r.ż leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi finansowanymi w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” z podziałem na I i II rzut leczenia.

Źródło: Konopka 2013, Wytyczne ESC/ERS 2009, Wytyczne ACCF 2013

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny idiopatycznego TNP został poznany na podstawie rejestrów Narodowego Instytutu Zdrowia z lat 1981–1985, w którym obserwacją objęto 194 chorych z 32 ośrodków w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej. Średni szacowany czas przeżycia w obserwowanej grupie wynosił 2,8 roku, z odsetkiem przeżyć 1-, 2-, 3- letnich wynoszącym odpowiednio 68%, 48% oraz 34%.

Źródło: Więsik-Szewczyk 2010

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Opsumit, 10 mg, tabl. powł., 30 tabl., kod EAN 76401119311333
Substancja czynna	Macytentan
Droga podania	Doustna, tabletki powlekane
Mechanizm działania	Endotelina (ET)-1 i jej receptory (ETA i ETB) są mediatorami różnorodnych działań, na przykład zwężenia naczyń, zwłóknienia, proliferacji, hipertrofii i stanów zapalnych. W chorobach takich, jak PAH, działanie lokalnego systemu ET ulega wzmocnieniu, i jest on zaangażowany w hipertrofię naczyń i uszkodzenie organów. Macytentan jest doustnym, silnym antagonistą receptorów endoteliny. Działa on na receptory ETA jak i ETB; około 100-krotnie bardziej swoiście działa na receptory ETA niż ETB w warunkach in vitro. Macytentan charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptorów ET w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych u ludzi i ich długim blokowaniem. Zapobiega to zachodzącej z udziałem endoteliny aktywacji układu wtórnych przekaźników, powodujących skurcz naczyń i proliferację komórek mięśni gładkich.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20 grudnia 2013 r.
Wnioskowane wskazanie	Macytentan (Opsumit) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem (kryteria kwalifikacji do programu lekowego opisane zostały w podrozdziale 2.5.3 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>).
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie musi być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu PAH. Opsumit należy przyjmować doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane nie powinny być przełamywane; należy połykać je w całości, popijając wodą. Produkt Opsumit należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej godzinie. Należy pouczyć pacjenta, że w razie pominięcia dawki produktu Opsumit należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej, zaplanowanej porze. Należy pouczyć pacjenta, aby w razie pominięcia dawki nie przyjmował dwóch dawek jednocześnie.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Zarejestrowane wskazanie wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Opsumit: Opsumit, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii nadciśnienia płucnego (ang. Pulmonary arterial hypertension, PAH) u dorosłych z II lub III klasą czynnościową (ang. Functional Class, FC) według WHO. Wykazano skuteczność w populacji z PAH, w tym PAH idiopatycznym i dziedzicznym, PAH związanym z chorobami tkanki łącznej oraz PAH związanym ze skorygowanymi wrodzonymi

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Dawkowanie i sposób podawania	<p>1. Dawkowanie macytentanu i sildenafilu w terapii skojarzonej:</p> <p>1) dawka macytentanu: 10 mg oraz raz dziennie;</p> <p>2) dawka sildenafilu: 20 mg 3 razy dziennie</p> <p>2. Finansowanie sildenafilu w zakresie terapii skojarzonej z macytentanem odbywa się w ramach odpowiedniego programu lekowego dotyczącego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1 Badania nieinwazyjne:</p> <p>1) ocena klasy czynnościowej według NYHA;</p> <p>2) test 6-minutowego marszu</p> <p>3) oznaczenie NT-pro-BNP;</p> <p>4) badanie echokardiograficzne.</p> <p>1.2 Bania inwazyjne</p> <p>1.2.1. Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) aktualne, wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu z oceną:</p> <p>1) ciśnienia zaklinowania,</p> <p>2) naczyniowego oporu płucnego,</p> <p>3) pojemności minutowej,</p> <p>4) saturacji mieszanej krwi żyłnej,</p> <p>i przeprowadzeniem testów wazodylacyjnych.</p> <p>Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu.</p> <p>1.2.2. W przypadku ciężkiego stanu pacjenta, diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p> <p>2.1. Badania nieinwazyjne:</p> <p>1) ocena klasy czynnościowej według NYHA;</p> <p>2) test 6-minutowego marszu;</p> <p>3) oznaczenie NT-pro-BNP;</p> <p>4) badanie echokardiograficzne (w przypadku znacznych rozbieżności wyników badań podstawowych);</p> <p>- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy w trakcie uczestnictwa w programie. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonywane nie w ramach rutynowej kontroli co 3 - 6 miesięcy, ale również wykonywane w przypadku pogorszenia się samopoczucia chorego.</p> <p>W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.</p> <p>2.2. Badania inwazyjne</p> <p>Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <p>1) co 12 -24 miesiące (nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera);</p> <p>2) w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA, gdy rozważana jest modyfikacja leczenia w ramach terapii skojarzonej lub terapii II rzutu;</p> <p>3) Jeżeli:</p> <p>a) panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub</p> <p>b) obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne</p> <p>- gdy rozważana jest modyfikacja terapii skojarzonej lub terapii II rzutu.</p> <p>Za wyniki leczenia wskazujące na nieskuteczność leczenia i potrzebę zmiany dotychczas stosowanej terapii, uznaje się spełnienie 2 z 3 poniższych warunków:</p> <p>- indeks sercowy $\leq 2,4$ l/min/m²;</p> <p>- średnie ciśnienie w prawym przedsionku > 10 mm Hg;</p> <p>- saturacja mieszanej krwi żyłnej $\leq 65\%$.</p> <p>2. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dot. monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	-

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu ustalenia właściwych komparatorów dla terapii macytentanem we wnioskowanym wskazaniu, Agencja przeprowadziła przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, w wyniku czego odnaleziono 4 publikacje dotyczące postępowania farmakologicznego w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO: **American College of Chest Physicians (ACCP)** z 2014 roku, **American College of Cardiology Foundation (ACCF)** z 2013 roku, **European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS)** z 2009 roku oraz **American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)** z 2009 roku.

Wszystkie wymienione organizacje wskazują na stosowanie antagonistów receptora endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 oraz prostanoidów jako rekomendowanych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO, zarówno w leczeniu początkowym jak również w skojarzeniu. Wytyczne nie wskazują na zasadność kontynuowania monoterapii innymi preparatami zatwierdzonymi w leczeniu PAH w sytuacji stwierdzenia nieskuteczności wcześniejszej terapii. W powyższym przypadku, rekomendowanym postępowaniem farmakologicznym jest zastosowanie sekwencyjnej terapii skojarzonej, obejmującej dołączenie kolejnego leku innej klasy (prostanoidy, ERA, PDE-5i).

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	American College of Chest Physicians (ACCP) 2014	<p><u>Farmakoterapia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym (PAH).</u></p> <p>1. Monoterapia u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO</p> <p>1.1. Nieleczeni dotychczas pacjenci z PAH, z objawami III klasy czynnościowej wg WHO, którzy nie kwalifikują się, lub u których terapia antagonistami wapnia (CCB) okazała się nieskuteczna, powinni rozpocząć monoterapię od antagonistów receptora endoteliny (bosentan, ambrisentan, macytentan), inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil, tadalafil) lub stymulatorów rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej (riociguat).</p> <p>Szczegółowe wskazania dla powyższej grupy pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się stosowanie bosentanu w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: 1B). • Sugeruje się stosowanie bosentanu w celu zmniejszenia częstości hospitalizacji związanych z PAH (siła rekomendacji: 2C) oraz poprawy hemodynamiki układu krążenia. • Rekomenduje się stosowanie ambrisentanu w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: 1C). • Sugeruje się stosowanie macytentanu w celu poprawy stopnia klasy czynnościowej TNP wg WHO (siła rekomendacji: CB) i opóźnienia czasu do pogorszenia klinicznego (siła rekomendacji: CB). • Rekomenduje się stosowanie sildenafilu w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: 1C) oraz poprawy stopnia klasy czynnościowej TNP wg WHO (siła rekomendacji: CB). Sugeruje się ponadto stosowanie sildenafilu w celu poprawy hemodynamiki układu krążenia. • Sugeruje się stosowanie tadalafilu w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: CB), poprawy stopnia klasy czynnościowej TNP wg WHO (siła rekomendacji: CB), opóźnienia czasu do pogorszenia klinicznego (siła rekomendacji: CB) oraz poprawy hemodynamiki układu krążenia. • Sugeruje się stosowanie riociguatu w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: CB), poprawy stopnia klasy czynnościowej TNP wg WHO (siła rekomendacji: CB), opóźnienia czasu do pogorszenia klinicznego (siła rekomendacji: CB) oraz poprawy hemodynamiki układu krążenia. <p>1.2. U pacjentów z objawami III klasy czynnościowej wg WHO, u których stwierdzono gwałtowną progresję choroby lub symptomy słabej prognozy, doradza się rozpoczęcie terapii pozajelitowej prostanoidami.</p> <p>Szczegółowe wskazania dla powyższej grupy pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się stosowanie ciągłego wlewu dożylnego epoprostenolu w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: CB), poprawy stopnia klasy czynnościowej TNP wg WHO (siła rekomendacji: CB), opóźnienia czasu do pogorszenia klinicznego (siła rekomendacji: CB) oraz poprawy hemodynamiki układu krążenia. • Sugeruje się stosowanie ciągłego wlewu dożylnego lub podskórnego treprostynilu w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: CB) oraz poprawy hemodynamiki układu krążenia. <p>2. Leczenie skojarzone u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO</p> <p>2.1. U pacjentów z objawami III klasy czynnościowej wg WHO, u których stwierdzono progresję choroby pomimo stosowania leczenia</p>

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>jedną/dwoma klasami leków doustnych (antagoniści receptora endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy typu 5), należy rozważyć dodanie prostanoidów w postaci pozajelitowej lub wziewnej.</p> <p>Szczegółowe wskazania dla powyższej grupy pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się stosowanie ciągłego wlewu dożylnego epoprostenolu w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: CB), poprawy stopnia klasy czynnościowej TNP wg WHO (siła rekomendacji: CB) oraz poprawy hemodynamiki układu krążenia. • Sugeruje się stosowanie ciągłego wlewu dożylnego treprostynilu w celu poprawy wyników testu 6MWD oraz poprawy hemodynamiki układu krążenia. <p>2.2. U pacjentów z PAH, u których obserwuje się objawowe tętnicze nadciśnienie płucne pomimo stosowania antagonistów receptora endoteliny lub inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, sugeruje się dodanie treprostynilu stosowanego wziewnie, w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: 2C).</p> <p>2.3. U pacjentów z PAH, u których obserwuje się objawowe tętnicze nadciśnienie płucne pomimo stosowania antagonistów receptora endoteliny lub inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, sugeruje się dodanie iloprostu stosowanego wziewnie, w celu poprawy stopnia klasy czynnościowej TNP wg WHO (siła rekomendacji: CB) oraz opóźnienia czasu do pogorszenia klinicznego (siła rekomendacji: CB).</p> <p>2.4. U pacjentów z III lub IV klasą czynnościową wg WHO znajdujących się w nieakceptowalnym stanie klinicznym pomimo stosowanej monoterapii preparatem z grupy antagonistów endoteliny, inhibitorów 5-fosfodiesterazy oraz prostacyklin i jej analogów (<i>PAH-specific therapies</i>), doradza się dodanie leku innej klasy w celu poprawy zdolności wysiłkowej.</p> <p>Szczegółowe wskazania dla powyższej grupy pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z PAH, u których obserwuje się objawowe tętnicze nadciśnienie płucne w czasie stosowania antagonistów receptora endoteliny lub inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, rekomenduje się dodanie treprostynilu stosowanego wziewnie, w celu poprawy wyników testu 6MWD. (siła rekomendacji: 1C). • U pacjentów z PAH, u których obserwuje się objawowe tętnicze nadciśnienie płucne w czasie stosowania antagonistów receptora endoteliny lub inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, sugeruje się dodanie iloprostu stosowanego wziewnie, w celu poprawy wyników testu 6MWD. (siła rekomendacji: CB). • U pacjentów z PAH, u których obserwuje się objawowe tętnicze nadciśnienie płucne w czasie stosowania epoprostenolu dożylnie, sugeruje się dodanie sildenafilu lub zwiększenia dawki epoprostenolu, w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: CB). • U pacjentów z PAH, u których obserwuje się objawowe tętnicze nadciśnienie płucne w czasie stosowania bosentanu, ambrisentanu lub prostanoidów w postaci wziewnej, sugeruje się dodanie stymulatorów rozpuszczalnej cykloazy guanylanowej (riociguat) w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: CB), poprawy stopnia klasy czynnościowej TNP wg WHO (siła rekomendacji: CB), poprawy hemodynamiki układu krążenia oraz opóźnienia czasu do pogorszenia klinicznego (siła rekomendacji: CB). • U pacjentów z PAH, u których obserwuje się objawowe tętnicze nadciśnienie płucne w czasie stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy lub prostanoidów w postaci wziewnej, sugeruje się podanie macytentanu w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: CB), poprawy stopnia klasy czynnościowej TNP wg WHO (siła rekomendacji: CB) oraz opóźnienia czasu do pogorszenia klinicznego (siła rekomendacji: CB). <p>2.5. U pacjentów z III lub IV klasą czynnościową wg WHO znajdujących się w nieakceptowalnym lub pogarszającym się stanie klinicznym pomimo stosowania preparatów należących do dwóch różnych klas farmakoterapii specyficznej dla PAH, proponuje się dodanie trzeciego preparatu innej klasy terapii PAH (siła rekomendacji: CB).</p>

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																																																																						
		----- Do oceny jakości danych wykorzystano system GRADE (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>). Ocenę rozpoczęto od dowodów najwyższej jakości a następnie obniżano biorąc pod uwagę dokładność, spójność, bezpośredniość i ryzyko stroniczości. Dowodom przydzielono klasę liter A, B, C lub CB (brak wystarczającej jakości dowodów, rekomendacje oparto na konsensusie ekspertów). Klasa liczbowa (1 lub 2) uwzględniła bilans korzyści i szkód leczenia, ustalony na podstawie konsensusu ekspertów, w oparciu o ich wiedzę, doświadczenie i interpretację zebranych dowodów w literaturze.																																																																						
USA	American College of Cardiology Foundation (ACCF) 2013	Wytyczne przedstawiają postępy obserwowane w różnych dziedzinach leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ciągu ostatnich lat, zaprezentowane na 5 Sympozjum Nadciśnienia Płucnego (WSPH) w Nicei w 2013 roku. Niniejsza publikacja stanowi aktualizację wytycznych ESC/ERS z 2009 roku. <u>Wprowadzone zostały rekomendacje dla dwóch nowych substancji: macytentanu i riociguatu.</u>																																																																						
		Rekomendowany algorytm postępowania terapeutycznego opublikowany przez ACCF w 2013 roku przedstawiony został w rozdziale 2.4 <i>Problem zdrowotny</i>																																																																						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Metoda leczenia</th> <th colspan="3">Klasa zaleceń i siła wiarygodności</th> </tr> <tr> <th>WHO-FC II</th> <th>WHO-FC III</th> <th>WHO-FC IV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antagoniści wapnia</td> <td>I-C</td> <td>I-C</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Antagoniści receptora endoteliny</td> <td>Ambrisentan</td> <td>I-A/B</td> <td>I-A/B</td> </tr> <tr> <td>Bosentan</td> <td>I-A/B</td> <td>I-A/B</td> </tr> <tr> <td>Macytentan</td> <td>I-A/B</td> <td>I-A/B</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Inhibitory fosfodiesterazy typu 5</td> <td>Sildenafil</td> <td>I-A/B</td> <td>I-A/B</td> </tr> <tr> <td>Tadalafil</td> <td>I-A/B</td> <td>I-A/B</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">Prostanoidy</td> <td>Beraprost</td> <td>-</td> <td>IIb-B</td> </tr> <tr> <td>Epoprostenol (i.v.)</td> <td>-</td> <td>I-A/B</td> </tr> <tr> <td>Iloprost (inhalacje)</td> <td>-</td> <td>I-A/B</td> </tr> <tr> <td>Iloprost (i.v.)</td> <td>-</td> <td>IIa-C</td> </tr> <tr> <td>Treprostinil (s.c)</td> <td>-</td> <td>I-A/B</td> </tr> <tr> <td>Treprostinil (i.v)</td> <td>-</td> <td>IIa-C</td> </tr> <tr> <td>Treprostinil (inhalacje)</td> <td>-</td> <td>I-A/B</td> </tr> <tr> <td>Stymulatory rozpuszczalnej cykazy guanylanowej</td> <td>Riociguat</td> <td>I-A/B</td> <td>I-A/B</td> </tr> <tr> <td>Wstępne leczenie skojarzone</td> <td></td> <td>-</td> <td>IIb-C</td> </tr> <tr> <td>Leczenie sekwencyjne</td> <td></td> <td>-</td> <td>I-A</td> </tr> <tr> <td>PrzedSIONKOWA STEPTOSTOMIA BALONOWA</td> <td></td> <td>-</td> <td>IIa-C</td> </tr> <tr> <td>Przeszczep płuc</td> <td></td> <td>-</td> <td>I-C</td> </tr> </tbody> </table>	Metoda leczenia	Klasa zaleceń i siła wiarygodności			WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV	Antagoniści wapnia	I-C	I-C	-	Antagoniści receptora endoteliny	Ambrisentan	I-A/B	I-A/B	Bosentan	I-A/B	I-A/B	Macytentan	I-A/B	I-A/B	Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	Sildenafil	I-A/B	I-A/B	Tadalafil	I-A/B	I-A/B	Prostanoidy	Beraprost	-	IIb-B	Epoprostenol (i.v.)	-	I-A/B	Iloprost (inhalacje)	-	I-A/B	Iloprost (i.v.)	-	IIa-C	Treprostinil (s.c)	-	I-A/B	Treprostinil (i.v)	-	IIa-C	Treprostinil (inhalacje)	-	I-A/B	Stymulatory rozpuszczalnej cykazy guanylanowej	Riociguat	I-A/B	I-A/B	Wstępne leczenie skojarzone		-	IIb-C	Leczenie sekwencyjne		-	I-A	PrzedSIONKOWA STEPTOSTOMIA BALONOWA		-	IIa-C	Przeszczep płuc		-	I-C
		Metoda leczenia		Klasa zaleceń i siła wiarygodności																																																																				
			WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV																																																																			
		Antagoniści wapnia	I-C	I-C	-																																																																			
		Antagoniści receptora endoteliny	Ambrisentan	I-A/B	I-A/B																																																																			
			Bosentan	I-A/B	I-A/B																																																																			
			Macytentan	I-A/B	I-A/B																																																																			
		Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	Sildenafil	I-A/B	I-A/B																																																																			
			Tadalafil	I-A/B	I-A/B																																																																			
		Prostanoidy	Beraprost	-	IIb-B																																																																			
			Epoprostenol (i.v.)	-	I-A/B																																																																			
			Iloprost (inhalacje)	-	I-A/B																																																																			
			Iloprost (i.v.)	-	IIa-C																																																																			
Treprostinil (s.c)	-		I-A/B																																																																					
Treprostinil (i.v)	-		IIa-C																																																																					
Treprostinil (inhalacje)	-		I-A/B																																																																					
Stymulatory rozpuszczalnej cykazy guanylanowej	Riociguat	I-A/B	I-A/B																																																																					
Wstępne leczenie skojarzone		-	IIb-C																																																																					
Leczenie sekwencyjne		-	I-A																																																																					
PrzedSIONKOWA STEPTOSTOMIA BALONOWA		-	IIa-C																																																																					
Przeszczep płuc		-	I-C																																																																					
<p><u>Klasy zaleceń:</u> I - Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny; II - Istnieją sprzeczne dowody i rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danego sposobu leczenia lub procedury; IIa - Przeważają dowody/opinie przemawiające na korzyść stosowania danego sposobu leczenia lub procedury; IIb - Dowody/opinie w niewystarczający sposób potwierdzają skuteczność/przydatność metody; III - Istnieją dowody i powszechne przekonanie, że stosowane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w określonych przypadkach może być szkodliwa.</p> <p>Poziomy wiarygodności danych: A - Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz; B - Dane pochodzą z jednego badania</p>																																																																								

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				
		<p>klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji; C - Zgodność opinii ekspertów i/lub dane z niewielkich badań, badań retrospektywnych lub rejestrów.</p> <p>Terapia początkowa preparatami zatwierdzonymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego</p> <p>Swoistą farmakoterapię tętniczego nadciśnienia płucnego należy rozpoczynać u pacjentów z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności lub w przypadkach złej tolerancji dużych dawek blokerów wapniowych. Właściwą reakcję należy potwierdzić po 3–4 miesiącach leczenia. Pacjenci z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności lub z wynikiem dodatnim, ale pozostający w klasie III WHO-FC (lub przechodzący do tej klasy) powinni zostać uznani za kandydatów do leczenia zatwierdzonymi preparatami dla PAH.</p> <p>Grupy farmakologiczne leków zatwierdzone w leczeniu PAH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antagoniści receptora endoteliny - ambrisentan, bosentan, macitentan; - inhibitory fosfodiesterazy typu 5 - sildenafil, tadalafil, vardenafil; - prostanoidy - beraprost (zatwierdzony w leczeniu PAH w Japonii i Korei południowej), treprostynil (treprostynil w postaci podskórnej jest zatwierdzony w leczeniu PAH, treprostynil w wlewie dożylnym jest zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, którzy nie tolerują podania podskórnego. Treprostynil w inhalacji jest dopuszczony do stosowania u pacjentów PAH w Stanach Zjednoczonych. Doustny Treprostynil nie jest obecnie zatwierdzony w leczeniu PAH), epoprostenol, iloprost (zatwierdzony do stosowania w formie inhalacji, natomiast w postaci wlewu dożylnego zatwierdzony tylko w Nowej Zelandii); - stymulatory rozpuszczalnej cykloazy guanylanowej (sGC) - riociguat; <p>Leczenie skojarzone</p> <p>U pacjentów z PAH z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na początkową monoterapię rekomendowane jest zastosowanie terapii sekwencyjnej, polegającej na dodaniu drugiego a także trzeciego leku w przypadku niezadowalających efektów klinicznych lub w przypadku pogorszenia stanu zdrowia pacjenta.</p> <p>W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, sekwencyjne leczenie polega na stosowaniu łącznie ERA + PDE-5i lub prostanoidy + ERA lub prostanoidy + PDE-5i. Zgodnie z regulacjami zatwierdzającymi stosowanie stymulatora sGC w PAH, riociguat może być rozpatrywany jako potencjalna alternatywa dla PDE-5i w różnych typach podwójnych kombinacji. Połączenie riociguatu oraz PDE-5is jest przeciwwskazane.</p> <p>Ustrukturyzowany, prospektywny program do oceny adekwatności wyników klinicznych jest określany "zorientowanym na cel terapii", jest strategią leczenia, która wykorzystuje znane wskaźniki prognostyczne w celach terapeutycznych. Terapia jest uznawana za prawidłową tylko wtedy, gdy spełnione są cele terapii: poprawa stopnia klasy czynnościowej do I lub II w WHO, normalizacja wskaźnika sercowego w spoczynku i / lub stężenia NT-proBNP w osoczu. Zasadniczą różnicą pomiędzy celowym leczeniem i podejściem nieustrukturyzowanym jest to, że pacjenci, którzy osiągają stabilizację choroby, a nawet pacjenci, u których stwierdzono nieznaczną poprawę, nadal powinni otrzymywać dodatkowe leczenie, jeśli cele terapii nie są spełnione. Sekwencyjnemu leczeniu skojarzonemu nadano stopień rekomendacji I i poziom wiarygodności A u pacjentów z PAH z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną początkowym monoterapii.</p>				
Europa	European Society of Cardiology (ESC) i the European Respiratory Society (ERS)	Metoda leczenia		Klasa zaleceń i siła wiarygodności		
		Antagoniści wapnia		WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
		Antagoniści receptora endoteliny		I-C ^a	I-C ^a	–
		Inhibitory fosfodiesterazy typu 5		I-A	I-A	II ^a -C
		Antagoniści receptora endoteliny		I-A	I-A	II ^a -C
		Ambrisentan		I-A	I-A	II ^a -C
		Bosentan		I-A	I-A	II ^a -C
		Sildenafil		I-A	I-A	II ^a -C

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				
	2009		Tadalafil	I-B	I-B	II ^a -C
		Prostanoidy	Beraprost	-	II ^b -B	-
			Epoprostenol (i.v.)	-	I-A	I-A
			Iloprost (inhalacje)	-	I-A	II ^a -C
			Iloprost (i.v.)	-	II ^a -C	II ^a -C
			Treprostinil (s.c)	-	I-B	II ^a -C
			Treprostinil (i.v)	-	II ^a -C	II ^a -C
			Treprostinil (inhalacje) ^b	-	IB	II ^a -C
		Wstępne leczenie skojarzone		-	-	II ^a -C
		Leczenie sekwencyjne		II ^a -C	II ^a -B	II ^a -B
		PrzedSIONKOWA SEPTOSTOMIA BALONOWA		-	I-C	I-C
		Przeszczep płuc		-	I-C	I-C
<p>^a-tylko u osób z dodatnim wynikiem testu wazoreaktywności; klasa zaleceń I dla IPAH, dziedzicznego PAH oraz PAH związanego z lekami anorektycznymi, IIa dla APAH; ^b- obecnie oceniane przez odpowiednie władze Unii Europejskiej.</p> <p>Klasy zaleceń: I - Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny; II - Istnieją sprzeczne dowody i rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danego sposobu leczenia lub procedury; II^a - Przeważają dowody/opinie przemawiające na korzyść stosowania danego sposobu leczenia lub procedury; II^b - Dowody/opinie w niewystarczający sposób potwierdzają skuteczność/przydatność metody; III - Istnieją dowody i powszechne przekonanie, że stosowane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w określonych przypadkach może być szkodliwa.</p> <p>Poziomy wiarygodności danych: A - Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz; B - Dane pochodzą z jednego badania klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji; C - Zgodność opinii ekspertów i/lub dane z niewielkich badań, badań retrospektywnych lub rejestrów.</p>						
Zalecenia						
<ul style="list-style-type: none"> Sugeruje się, aby postępowanie wstępne po ustaleniu rozpoznania PAH obejmowało wdrożenie zaleceń ogólnych, leczenia uzupełniającego i skierowanie do ośrodka eksperckiego. Ostre testy wazoreaktywności należy przeprowadzić u wszystkich chorych z grupy 1. – PAH, chociaż u pacjentów z IPAH, dziedzicznym PAH oraz PAH związanym z lekami anorektycznymi prawdopodobieństwo dodatniej reakcji w takim teście i korzyści z leczenia wysokimi dawkami CCB jest największe. Chorych z dodatnią reakcją na podanie leku wazodylatacyjnego, zgodnie z wyżej opisaną definicją, należy leczyć optymalnie tolerowanymi dawkami CCB. Właściwą reakcję należy potwierdzić po 3–4 miesiącach leczenia. Pacjenci z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności lub z wynikiem dodatnim, ale pozostający w klasie III WHO-FC (lub przechodzący do tej klasy) powinni zostać uznani za kandydatów do leczenia innym ERA, inhibitorem fosfodiesterazy 5 lub prostanoidem. Pacjenci z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności lub z wynikiem dodatnim, ale pozostający w klasie III WHO-FC (lub przechodzący do tej klasy) powinni zostać uznani za kandydatów do leczenia innym ERA, inhibitorem fosfodiesterazy 5 lub prostanoidem. Z powodu braku bezpośrednich porównań rozmaitych leków, nie można zaproponować terapii pierwszego rzutu opartej na dowodach naukowych. W takim przypadku wybór leku zależy od wielu czynników, np. od zarejestrowania leku, drogi podania, profilu działań niepożądanych, preferencji chorego i doświadczenia lekarza. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej należy wziąć pod uwagę sekwencyjne leczenie skojarzone. W leczeniu skojarzonym 						

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>można zastosować albo ERA z inhibitorem fosfodiesterazy 5, albo prostanoid z ERA, albo prostanoid z inhibitorem fosfodiesterazy 5. Oczekuje się na dokładne zredagowanie protokołów ustalających czas podawania i dawkę, co pozwoli na uniknięcie ewentualnych działań niepożądanych skojarzenia lekowego. W specjalistycznych ośrodkach rozważa się również leczenie trzema lekami.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wykonanie BAS i/lub przeszczepienie płuc jest wskazane w PAH, gdy odpowiedź kliniczna jest niedostateczna pomimo optymalnego leczenia zachowawczego lub gdy leczenie zachowawcze nie jest dostępne. Procedury te należy przeprowadzać tylko w doświadczonych ośrodkach.
USA	<p>American College of Cardiology Foundation (ACCF) i American Heart Association (AHA) 2009</p>	<p>Rysunek 3. Algorytm postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – wytyczne ACCF/AHA 2009 Zródło: Analiza problemu decyzyjnego Wnioskodawcy, s. 42.</p> <p>Zalecenia terapeutyczne dotyczące leczenia pacjentów z PAH:</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów, którzy otrzymali ujemny wynik testu wazoreaktywności i na podstawie oceny klinicznej zostali zaklasyfikowani do grupy niższego ryzyka (II-III WHO-FC), terapia doustna ERA lub inhibitorami PDE-5 jest pierwszą zalecaną linią terapii. U pacjentów, którzy na podstawie oceny klinicznej zostali zaklasyfikowani do grupy wyższego ryzyka (IV WHO-FC), prostacykliny (epoprostenol lub treprostynil) są pierwszą zalecaną linią terapii. Jeśli pacjent nie jest kandydatem do ciągłego wlewu dożylnego, należy wybrać inne terapie kierując się profilem pacjenta, skutkami ubocznymi i ryzykiem każdego leczenia.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> Antagoniści receptora endoteliny oraz inhibitory fosfodiesterazy są preparatami doustnymi, które poprawiają wydolność wysiłkową w PAH. Leczenie skojarzone należy rozważyć, gdy pacjenci nie reagują odpowiednio na początkową monoterapię.

Wykorzystane skróty: **PAH** - tętnicze nadciśnienie płucne; **IPAH** - idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; **6MWD** - test 6-minutowego marszu; **ERA** - antagonistą receptora endoteliny, **CCB** - bloker kanału wapniowego; **BAS** - przedsiódkowa septostomia balonowa; **i.v.** - dożylnie; **s.c.** - podskórnie

Poniżej zebrano informacje odnośnie interwencji stosowanych w terapii chorych na tętnicze nadciśnienie płucne z występującymi objawami III klasy czynnościowej wg WHO w opinii ekspertów klinicznych do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. n. med Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii</p>	<p>„W Polsce w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego stosowane są obecnie sildenafil, bosentan, ambrisentan, tadalafil (podawane w postaci tabletek) treprostinil podawany parenteralnie (podskórnie lub dożylnie), iloprost podawany wziewnie. Wszystkie te leki są stosowane u pacjentów w klasie czynnościowej WHO III lub IV”.</p>	<p>„Terapia Macytentanem może częściowo zastąpić inne terapie stosowane w II rzucie leczenia. Macytentan podobnie jak bosentan i ambrisentan należy do grupy antagonistów receptora endoteliny. Trudno jest jednak w sposób bezpośredni porównywać macytentan z pozostałymi lekami z tej grupy z uwagi na fakt że jedynie macytentan wpływa na twarde punkty końcowe jak chorobowość i śmiertelność w grupie pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Pozostałe leki poprawiają jedynie wydolność fizyczną co przejawia się wydłużeniem dystansu w teście 6 minutowego marszu. Badanie Seraphin dostarcza dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa łącznej terapii macytentanem i sildenafiliem. Takich bezpośrednich dowodów dla pozostałych dwóch leków z tej grupy nie ma. Macitentan z uwagi na przedstawione dowody w badaniu klinicznym Seraphin jest obecnie lekiem unikatowym. Ważne</p>	<p>„Obecnie najtańszym lekiem stosowanym w nadciśnieniu płucnym tętnicznym jest sildenafil.”</p>	<p>„Brak jest badań typu head to head porównujących skuteczność różnych leków w nadciśnieniu płucnym tętnicznym. Określenie skuteczności zależy też w dużej mierze od przyjętego punktu końcowego. Jeśli weźmiemy pod uwagę punkt końcowy jakim jest śmiertelność i chorobowość to dowody na skuteczność są dostępne jedynie dla macytentanu i epoprostenolu”.</p>	<p>„W nadciśnieniu płucnym tętnicznym w klasie czynnościowej II jako leki pierwszego wyboru zalecane są: ambrisentan, bosentan, macytentan, riociguat, sildenafil, tadalafil - zalecenie klasy I. W klasie czynnościowej WHO III jako leki pierwszego wyboru polecane są: ambrisentan, bosentan, epoprostenol, wziewny iloprost, macytentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, treprostinil podskórny lub wziewny - klasa wskazań I. Jako leki drugiego rzutu wymienia się: dożylny iloprost oraz dożylny treprostinil - klasa zaleceń IIa W klasie czynnościowej WHO IV lekiem pierwszego wyboru jest epoprostenol - klasa zaleceń I. Lekami drugiego wyboru są: ambrisentan, bosentan, wziewny lub dożylny iloprost, macytentan,</p>

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
		jest że pozbawiony on jest typowej dla antagonistów receptora endoteliny hepatotoksyczności. W ostatnich wytycznych nadciśnienia płucnego został on wyróżniony razem z epoprostenolem, które są jedynymi lekami wpływającymi na przeżywalność i chorobowość."			riociguat, sildenafil, tadalafil, podskórny, dożylny lub wziewny treprostinil - klasa zaleceń IIa (Galie, 2013)
	„Program lekowy wskazuje, iż opsumit będzie stosowany w II rzucie terapii w skojarzeniu z sildenafiliem. Sadze, że przede wszystkim wprowadzany będzie u chorych przechodzących z terapii I rzutu sildenafiliem do terapii drugiego rzutu. Z racji przekonujących wyników badania SERAPHIN oraz faktu, iż terapia będzie skojarzona ale doustna może być preferowany wśród innych obecnie dostępnych programów II rzutu w TNP (monoterapie doustne lub terapia złożona inhalacyjny iloprost + sildenafil). Terapia treprostinilem s.c./i.v. oraz terapia veletri zapewne pozostaną, jako swoista terapia III rzutu ze względu na możliwość eskalacji dawki i wysoką skuteczność także u najcięższych chorych pacjentów” [..].	„Zastąpiona może być terapia bosentan (+sildenafil dokupywany przez pacjenta), ale także iloprost + sildenafil. Prawie nie ma pacjentów na monoterapii iloprostem. Pacjentów leczonych ambrisentanem jest niewielu. Raczej nie będzie przestawień z treprostinilem na opsumit, zwykle są to zbyt ciężcy chorzy aby leczyć ich lekami doustnymi, słabo wchłaniającymi się z przewodu pokarmowego w przypadku retencji płynów i zastoju w krążeniu jelitowym”.	„Jeśli mówimy o skojarzeniu z sildenafiliem to najtańszy jest obecnie generyczny bosentan (z rejestracją dla TNP) + generyczny sildenafil (off-label).”	„Treprostinil s.c. i i.v. w zwieszanej odpowiednio do potrzeb dawce. Veletri (fiolan) jeśli zostanie wperowadzony do programu lekowego.”	Wytyczne ESC zostały opublikowane w 2009 roku i są już nieaktualne. W sierpniu b.r. spodziewana jest nowa edycja zaleceń, które na pewno obejmą macitentan/opsumit. Jest on uwzględniony w podsumowaniu Światowego Spotkania na temat krazenia płucnego z Nicei z roku 2013.”
	„Obecnie w Polsce dzięki Programowi Lekowemu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” dostępne są praktycznie wszystkie grupy leków swoistych dla TNP których działanie opiera się na rozszerzeniu tętniczek płucnych.	„W mojej ocenie częściowo może zostać zastąpiona przez Opsumit (Macitentan) terapia bosentanem i ambrisentanem. Natomiast prostacykliny (iloprost, treprostinil) to inna grupa leków o innym mechanizmie działania, dająca z moich obserwacji spektakularne poprawy,	„Najtańszą technologią stosowaną w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest stosowanie sildenafilu. Jest to terapia I rzutu leczenia TNP. Jednak z uwagi na	„Każda z 3 grup leków stosowanych w leczeniu TNP (inhibitory fosfodiesterazy 5 (sildenafil), antagoniści endoteliny,np. bosentan czy analogi prostacykliny (np. iloprost	„Rekomendowaną technologią w Polsce leczenia pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym jest stosowanie u pacjentów w II klasie czynnościowej WHO sildenafilu, ambrisentanu lub bosentanu (realnie z powodów

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Dr hab. n. med. Marek Gierlotka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii</p>	<p>Leki te od kilku lat stosowane są także w Polsce.. W I rzucie leczenia TNP stosowane są: sildenafil, tadalafil, bosentan W II rzucie leczenia stosowane są: bosentan, ambrisentan, iloprost, treprostinil (postać podskórna oraz od maja 2013 roku dożylna), leczenie skojarzone (iloprost+sildenafil). Największa grupa chorych jest leczona sildenafilem, pojedyncze osoby tadalafilami i ambrisentanem (kilkoro pacjentów). Bardzo skuteczną formą terapii dla najcięższych pacjentów pozostawał w chwili obecnej treprostinil sodu- lek z możliwością szybkiej eskalacji dawki, dający spektakularną poprawę stanu zdrowia chorych. Bosentan- lek stosowany w I rzucie u pacjentów z zespołem Eisenmengera, w przebiegu wad wrodzonych serca jest stosowany w III Klinice Kardiologii Śl. C. Ch. S. w Zabrze u 19 pacjentów (na 34 leczonych obecnie w Programie)".</p>	<p>zwłaszcza u najcięższych chorych, u których pomimo leczenia bosentan/ ambrisentan + sildenafil nie udaje się uzyskać poprawy klinicznej".</p>	<p>progresywny charakter choroby, w większości przypadków jest ona niewystarczająca i wymaga eskalacji do terapii II rzutu".</p>	<p>czy treprostinil sodu), są skuteczną terapią swoistą w leczeniu pacjentów z TNP. Z moich obserwacji wynika, że lekiem najskuteczniejszym (stosowanym u pacjentów z najbardziej zaawansowaną chorobą) jest treprostinil sodu - bezpieczny w stosowaniu i stosunkowo prosty w obsłudze- pompa infuzyjna do podskórnego stosowania leku".</p>	<p>finansowych jedynie sildenafilu- pacjenci w II klasie nie są objęci leczeniem w Programie Lekowym). Dla pacjentów w III klasie czynnościowej zalecaną przez wytyczne (ESC i PTK) formą terapii jest stosowanie sildenafilu, ambrisentanu, bosentanu iloprostu, epoprostenolu i.v. lub treprostinilu (klasy zaleceń poniżej). Dla chorych najcięższych (IV klasa czynnościowa) jedynym lekiem zalecanym w klasie zaleceń I z poziomem wiarygodności A jest dożylny epoprostenol, pozostałe leki w klasie zaleceń IIa".</p>

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

Wnioskowana technologia (macytentan) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych.

Technologie alternatywne

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz stanowiskiem ekspertów klinicznych, jako technologie alternatywne dla macytentanu należy uznać ambrisentan, bosentan oraz sildenafil w skojarzeniu z iloprostem.

Wymienione świadczenia są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” - w ramach którego finansowany jest m.in. ambrisentan, bosentan oraz sildenafil + iloprost
- „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem i epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” - w ramach którego finansowany jest m.in. sildenafil w monoterapii oraz sildenafil w skojarzeniu z inną substancją czynną stosowaną w ramach programów lekowych dla TNP.

Wyżej wymienione substancje czynne finansowane są w ramach katalogu B „Leki dostępne w ramach programu lekowego”.

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w danym wskazaniu (OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 13 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1.03.2015 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ	CD	WLF	Wskazania*	PO	WDŚ
Katalog B, grupa limitowa: 1103.0, Ambrisentan							
Volibris, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	8965,08	9413,33	9413,33	B.31.	bezpłatne	0
Volibris, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	17930,16	18826,67	18826,66			
Katalog B, grupa limitowa: 1056.0, Bosentan							
Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	56 tabl.	2415,83	2536,62	2536,34	B.31.	bezpłatne	0
Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	4831,65	5073,23	5072,67			
Bosentan Celon, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	4320	4536	4536			
Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	4831,11	5072,67	5072,67			
Stayveer, tabl. powł., 0,125 g	56 tabl. (4 blist.po 14 tabl.)	6442,2	6764,31	5072,67			
Katalog B, grupa limitowa: 1063.0, Iloprost							
Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp.a 1 ml	1807,13	1897,49	1897,49	B.31.	bezpłatne	0
Katalog B, grupa limitowa: 1076.0, Sildenafilum							
Revatio, tabl. powł., 20 mg	90 tabl.	2030,4	2131,92	2131,92	B.31.; B.68.	bezpłatne	0
Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g (but.)	1263,36	1326,53	1326,53	B.68.	bezpłatne	0

Objaśnienia skrótów: **UCZ** - urzędowa cena zbytu; **CHB** - cena hurtowa brutto; **WLF** - wysokość limitu finansowania; **PO** - poziom odpłatności; **WDŚ** - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

*Wskazania: załącznik B.31 LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0), załącznik B.68 „LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO SILDENAFIEM I EPOPROSTENOLEM (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla macytentanu stosowanego w leczeniu skojarzonym z sildenafilem u pacjentów po niepowodzeniu I linii terapii będących w III klasie czynnościowej wg WHO, w analizie wnioskodawcy wskazano terapię iloprost + sildenafil.

Zestawienie informacji o wyborze komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Iloprost + sildenafil	<p>„Biorąc pod uwagę proponowane w ramach programu lekowego wskazanie dla produktu leczniczego Opsumit® (skojarzone leczenie z sildenafilem wśród pacjentów po niepowodzeniu I linii terapii będących w III klasie FCWHO) oraz wytyczne praktyki klinicznej gdzie jednoznacznie określono iż jedynym rekomendowanym leczeniem w ramach II linii terapii jest leczenie skojarzone a także zapisy programu lekowego gdzie jedynym obecnie finansowanym leczeniem skojarzonym stosowanym w leczeniu II linii jest połączenie iloprost/sildenafil uznano, iż jedynym właściwym komparatorem będzie leczenie skojarzone iloprost i sildenafil.</p> <p>Wybór komparatora spełnia wymogi formalno-prawne stawiane komparatorom (co najmniej jedna finansowana ze środków publicznych w Polsce technologia.”</p>	<p>Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...) na dzień złożenia Wniosku.</p> <p>Terapia skojarzona iloprost + sildenafil stosowana jest w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, ponadto finansowana jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.</p> <p>Wybór jest zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej rekomendującymi po nieskuteczności monoterapii, stosowanie dwulekowej terapii skojarzonej polegającej na zamiennym łączeniu preparatów należących różnych klas związków: ERA + PDE-5i lub prostanoidy + ERA lub prostanoidy + PDE-5i.</p> <p>Jednocześnie należy podkreślić, że od dnia 1 marca 2015 roku, równoległe do powyższego programu lekowego, leczenie TPN finansowane jest również w ramach programu: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem i epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, w którym finansowana jest terapia epoprostenolem oraz sildenafilem stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z inną substancją czynną m.in. u pacjentów z III klasą czynnościową wg WHO lub u których monoterapia jakąkolwiek substancją czynną zastosowaną w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP okazała się nieskuteczna. Oznacza to, że obecnie możliwe jest finansowanie ambrisentanu oraz bosentanu w terapii skojarzonej z sildenafilem, co jest tożsame z przyjęciem powyższych terapii jako komparatorów dla terapii MAC + SIL.</p>

Komentarz analityków Agencji:

W Polskiej praktyce klinicznej, po nieskuteczności poprzedniej terapii u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) w III klasie czynnościowej wg WHO, można zastosować preparaty finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w terapii II rzutu tj.:

- bosentan, iloprost, treprostynil, iloprost + sildenafil, ambrisentan.

Jednocześnie należy podkreślić, że od dnia 1 marca 2015 roku, równoległe do powyższego programu lekowego, leczenie TPN finansowane jest również w ramach programu: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem i epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, w którym finansowana jest terapia epoprostenolem oraz sildenafilem stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z inną substancją czynną

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

m.in. u pacjentów z III klasą czynnościową wg WHO lub u których monoterapia jakąkolwiek substancją czynną zastosowaną w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP okazała się nieskuteczna.

W związku z powyższym, w opinii Agencji, jako alternatywne technologie medyczne dla macytentanu we wnioskowanym wskazaniu należy rozważyć następujące klasy leków:

- ERA + PDE-5i - ambrisentan + sildenafil/bosentan + sildenafil;
- PDE-5i + prostanoidy - sildenafil + iloprost.

stosowane w II rzucie leczenia w ramach aktualnie finansowanych programów lekowych u pacjentów z PAH.

W opinii Agencji, treprostynil oraz epoprostenol nie stanowią komparatora ze względu na bardziej inwazyjną drogę podania (podskórna/wlew dożylny), profil bezpieczeństwa oraz wytyczne wskazujące na celowość stosowania u pacjentów z cięższym stanem klinicznym.

Agencja uwzględniła ponadto informacje o komparatorach przyjętych w zagranicznych agencjach HTA, pochodzących z opublikowanych raportów, analiz weryfikacyjnych lub rekomendacji. W rekomendacji **HAS 2014**, jako klinicznie istotne komparatory dla macytentanu stosowanego w monoterapii i terapii skojarzonej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, uznano inne preparaty z grupy ERA i PDE-5i, w rekomendacjach **SMC 2014** oraz **PBAC 2014** wskazano na substancje bosentan i ambrisentan, należące do ERA.

Powyższe stanowisko Agencji w zakresie doboru właściwych komparatorów dla macytentanu w skojarzeniu z sildenafiliem, potwierdzają opinie ekspertów dziedziny kardiologii i chorób układu krążenia: prof. dr hab. n. med Piotr Podolec (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii),

oraz dr hab. n. med. Marek Gierlotka (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii). Stanowiska wymienionych ekspertów przedstawione zostały w tabeli 10.

3.1.3. Opublikowane przeglądy systematyczne

W dniu 29.08.2014 r., w celu identyfikacji metaanaliz i/lub przeglądów systematycznych poświęconych efektywności klinicznej macytentanu w skojarzeniu z sildenafiliem stosowanego wśród pacjentów z PAH, autorzy AKL przeprowadzili wyszukiwanie w następujących, głównych bazach informacji medycznej:

Elektroniczne bazy danych:

- Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
- Medline przez PubMed;
- Embase (embase.com);
- CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*)

Serwisy internetowe:

- NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- SBU (ang. *Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- NCCHTA (ang. *The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
- CADTH (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- AHQR (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*);
- INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO, w zakresie populacji docelowej i porównywanych interwencji.

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych oraz innych źródeł nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa macytentanu w skojarzeniu z sildenafiliem w leczeniu chorych na PAH.

3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.

3.2.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych służących ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania macytentanu w skojarzeniu z sildenafiliem w porównaniu do terapii skojarzonej iloprost + sildenafil wśród pacjentów chorych na tętnicze nadciśnienie płucne, autorzy AKL przeprowadzili

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

wyszukiwanie następujących baz danych:

Elektroniczne bazy danych:

- Medline przez PubMed;
- Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- EMBASE;

Serwisy internetowe:

- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
- SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);
- NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);
- CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);
- INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment);

Rejestr badań klinicznych:

- ClinicalTrials.gov [http://www.clinicaltrial.gov].

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

W przeprowadzonych kwerendach zastosowano wyłącznie słowa kluczowe odnoszące się do ocenianej interwencji (komparatora) co oznacza bardzo wysoką czułość zastosowanej strategii.

Przeszukano także strony internetowe European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w celu odnalezienia doniesień związanych z bezpieczeństwem stosowania leku.

W ramach przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania kontrolnego i aktualizującego (11.03.2014 r) zidentyfikowano jedną publikację Channick 2015 dla badania SERAPHIN, opublikowaną po dacie złożenia wniosku.

3.2.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii*, u których leczenie I rzutu okazało się nieskuteczne	Populacja inna niż predefiniowana	Populacja szersza niż objęta programem lekowym (ICD-10: I27.0 pierwotne nadciśnienie płucne). Wnioskowana populacja zawiera się w populacji uwzględnionej w kryteriach włączenia.
Interwencja	Macytentan podawany doustnie w dawce wynoszącej 10 mg dziennie. Sildenafil podawany doustnie w dawce 20 mg trzy razy dziennie.	Inna dawka lub droga podania niż w kryteriach włączenia	Dawka zgodna ze schematem dawkowania uwzględnionym w programie lekowym.
Komparatory	Iloprost w dawce podawany w formie inhalacji w dawce 2,5 µg lub 5,0 µg. Maksymalna liczba inhalacji na dobę wynosi 8. Sildenafil podawany doustnie w dawce 20 mg trzy razy dziennie.	Brak grupy kontrolnej	Dawka zgodna ze schematem dawkowania uwzględnionym w programie lekowym.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ○ Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pogorszenia choroby lub zgonu, • hospitalizacje z powodu TNP, • śmiertelność ogółem; • śmiertelność z powodu TNP, • wydolność wysiłkowa (6MWT), • zmiana klasy FC-WHO; • parametry hemodynamiczne; ○ Jakość życia. 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku	Brak uwag

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie udziału w badaniu, • zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie), • zgony. 		
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych.	<ul style="list-style-type: none"> • Badania wtórne, • Badania bez randomizacji, • Badania przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (<i>cross-over</i>), • Badania przedkliniczne 	Brak uwag
Inne kryteria: status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania opublikowane ▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim 	Dostępne wyłącznie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery itp.), publikacje typu list, komentarz	Brak uwag

*Podtypy TNP zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Opsumit (PAH idiopatyczne i dziedziczne, PAH związane z chorobami tkanki łącznej oraz PAH związane ze skorygowanymi wrodzonymi wadami serca).

Ponadto do analiz dodatkowych (poszerzona analiza bezpieczeństwa) zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - opublikowane badania RCT - porównania ocenianej interwencji w zarejestrowanym dawkowaniu z placebo w innych populacjach;
 - badanie typu *extension*;
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - danych z PSUR;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA.

3.2.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania, nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących MAC + SIL vs ILO + SIL we wnioskowanej populacji.

W czasie selekcji badań pierwotnych odnaleziono 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia macytentanem:

- Badanie SERAPHIN, w którym porównano efekty leczenia MAC ± SIL vs PLC ± SIL w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym będących w II-IV klasie FC-WHO. Badanie zostało włączone do analizy podstawowej.
- Badanie MUSIC, w którym porównano efekty leczenia MAC vs PLC u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc. Wyniki badania przedstawiono w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

Odnaleziono ponadto 1 badanie randomizowane Ghofrani 2002, oceniające efekty leczenia pacjentów z nadciśnieniem płucnym z zastosowaniem terapii skojarzonej ILO + SIL. Badanie nie zostało jednak włączone do analizy Wnioskodawcy, co zostało uargumentowane różnicami dawkowania przyjętymi w badaniu a schematem dawkowania w programie lekowym.

Pomimo zbliżonej metodologii badań SERAPHIN i Ghofrani 2002, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na rozbieżności w sposobie dawkowania, czasie trwania badania oraz ocenianych punktach końcowych. **W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w analizie Wnioskodawcy zdecydowano się przedstawić wyniki jedyne badania oceniającego efekty leczenia macytentanem w analizowanej populacji - SERAPHIN.**

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																																																			
Analiza podstawowa																																																							
<p>SERAPHIN (publikacja główna Pulido 2013)</p> <p>Źródło finansowania: Actelion Pharmaceuticals</p>	<p>Typ badania: badanie prospektywne, randomizowane, wielośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, pacjentów poddano randomizacji z użyciem systemu odpowiedzi głosowych (IVRS, IWR). Zastosowano randomizację ze stratyfikacją.</p> <p>Zaslepienie: tak</p> <p>Opis metody zaslepienia: zastosowano procedury podwójnego zaslepienia (identyczny wygląd /sposób podania MAC/PLC)</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Odsetek pacjentów przedwcześnie kończących badanie wynosił ok. 20% w obu grupach.</p> <p>Skala Jadad: 5/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: wszyscy pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do poszczególnych ramion badania <i>SERAPHIN</i> W ocenie <u>bezpieczeństwa</u> uwzględniono dane dla pacjentów przydzielonych do poszczególnych ramion badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku</p>	<p>Grupa badana (MAC_{10mg} + SIL)</p> <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> MAC: w dawce 10 mg raz dziennie. SIL: w dawce zarejestrowanej zgodnie z CHPL (20 mg 3 x dziennie) <p>Droga podania: doustnie w postaci tabletek</p> <p>Czas trwania interwencji: Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 115 tygodni. Średni czas trwania leczenia w grupie MAC_{10mg} + SIL wynosił 103,9 tygodni.</p> <p>Grupa kontrolna (PLC + SIL)</p> <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> PLC: o identycznym wyglądzie jak MAC podawano raz dziennie SIL: w dawce zarejestrowanej zgodnie z CHPL (20 mg 3 x dziennie) <p>Droga podania: doustnie w postaci tabletek</p> <p>Czas trwania interwencji: Średni czas trwania leczenia w grupie PLC + SIL wynosił 85,3 tygodni.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Grupa badana (MAC_{10 mg} + SIL)</th> <th>Grupa kontrolna (PLC +SIL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>242</td> <td>250</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td>45,5 (14,99)</td> <td>46,7 (17,03)</td> </tr> <tr> <td>Płeć, M/K n (%)</td> <td>48 (19,8)/194 (80,2)</td> <td>66 (26,1)/184 (73,9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Klasyfikacja NYHA, n (%)</td> <td>I</td> <td>0 (0,0)</td> <td>1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>120 (49,6)</td> <td>129 (51,8)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>116 (47,9)</td> <td>116 (46,6)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>5 (2,1)</td> <td>4 (1,6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Etiologia, n (%)</td> <td>Idiopatyczne, n (%)</td> <td>134 (55,6)</td> <td>126 (51,0)</td> </tr> <tr> <td>Wrodzone, n (%)</td> <td>2 (0,8)</td> <td>3 (1,2)</td> </tr> <tr> <td>Związane z chorobami tkanki łącznej, n (%)</td> <td>73 (30,3)</td> <td>81 (32,8)</td> </tr> <tr> <td>Związane z wrodzonymi wadami serca, n (%)</td> <td>21 (8,7)</td> <td>26 (10,5)</td> </tr> <tr> <td>Związane z infekcją wirusem HIV, n (%)</td> <td>6 (2,5)</td> <td>3 (1,2)</td> </tr> <tr> <td>Wywołane przez leki lub toksyny, n (%)</td> <td>5 (2,1)</td> <td>8 (3,2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Leczenie podstawowe</td> <td>TAK, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>NIE, n (%)</td> <td>88 (36,4)</td> <td>95 (38,2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pozostałe dane demograficzne populacji dostępne są w analizie klinicznej Wnioskodawcy</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni w wieku ≥12 lat, którzy udzielili pisemnie świadomej zgody na udział w badaniu; Pacjenci ze zdiagnozowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii (w tym idiopatycznym, wrodzonym związanym z chorobami tkanki łącznej, wrodzoną wadą serca, w przebiegu infekcji wirusem HIV oraz wywołanym przez leki lub toksyny); Wyniki parametrów hemodynamicznych: mPAP > 25 mmHg, PWP lub LVEDP ≤ 15 mmHg, PVR w spoczynku ≥ 320 dyn x sek/cm³; Wynik testu 6WMD ≥ 50 m w momencie włączenia do badania; II-IV klasa czynnościowa wg WHO; <p>W grupie pacjentów leczonych dozwolone było stosowanie stałych dawek następujących leków: inhibitory fosfodiesterazy typu 5, prostanoidy (doustne lub w formie inhalacji), diuretyki, blokery kanałów wapniowych oraz L-arginina;</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p>	Parametr	Grupa badana (MAC _{10 mg} + SIL)	Grupa kontrolna (PLC +SIL)	Liczba chorych	242	250	Wiek, średnia (SD) [lata]	45,5 (14,99)	46,7 (17,03)	Płeć, M/K n (%)	48 (19,8)/194 (80,2)	66 (26,1)/184 (73,9)	Klasyfikacja NYHA, n (%)	I	0 (0,0)	1 (0,4)	II	120 (49,6)	129 (51,8)	III	116 (47,9)	116 (46,6)	IV	5 (2,1)	4 (1,6)	Etiologia, n (%)	Idiopatyczne, n (%)	134 (55,6)	126 (51,0)	Wrodzone, n (%)	2 (0,8)	3 (1,2)	Związane z chorobami tkanki łącznej, n (%)	73 (30,3)	81 (32,8)	Związane z wrodzonymi wadami serca, n (%)	21 (8,7)	26 (10,5)	Związane z infekcją wirusem HIV, n (%)	6 (2,5)	3 (1,2)	Wywołane przez leki lub toksyny, n (%)	5 (2,1)	8 (3,2)	Leczenie podstawowe	TAK, n (%)			NIE, n (%)	88 (36,4)	95 (38,2)	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z TNP (pogorszenie TNP*, rozpoczęcie leczenia prostanoidami (podawanym dożylnie lub śródskórnym), przeszczep płuc, septostomia przedsonkowa lub zgon bez względu na przyczynę) <p>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana dystansu w ramach sześciominutowego marszu (6MWT); Poprawa w zakresie klasy czynnościowej (FC-WHO); Zgon z powodu TNP (EOS); Śmiertelność ogółem (EOS); Jakość życia Czas do zgonu lub hospitalizacji z powodu choroby; Czas do zgonu w przebiegu TNP;
			Parametr	Grupa badana (MAC _{10 mg} + SIL)	Grupa kontrolna (PLC +SIL)																																																		
			Liczba chorych	242	250																																																		
			Wiek, średnia (SD) [lata]	45,5 (14,99)	46,7 (17,03)																																																		
			Płeć, M/K n (%)	48 (19,8)/194 (80,2)	66 (26,1)/184 (73,9)																																																		
			Klasyfikacja NYHA, n (%)	I	0 (0,0)	1 (0,4)																																																	
				II	120 (49,6)	129 (51,8)																																																	
				III	116 (47,9)	116 (46,6)																																																	
				IV	5 (2,1)	4 (1,6)																																																	
			Etiologia, n (%)	Idiopatyczne, n (%)	134 (55,6)	126 (51,0)																																																	
Wrodzone, n (%)	2 (0,8)	3 (1,2)																																																					
Związane z chorobami tkanki łącznej, n (%)	73 (30,3)	81 (32,8)																																																					
Związane z wrodzonymi wadami serca, n (%)	21 (8,7)	26 (10,5)																																																					
Związane z infekcją wirusem HIV, n (%)	6 (2,5)	3 (1,2)																																																					
Wywołane przez leki lub toksyny, n (%)	5 (2,1)	8 (3,2)																																																					
Leczenie podstawowe	TAK, n (%)																																																						
	NIE, n (%)	88 (36,4)	95 (38,2)																																																				

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja			Punkty końcowe												
	<p>Klasyfikacja AOTM: IIA;</p> <p>Liczba ośrodków: 151 w 39 krajach.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: badanie zaprojektowano w metodyce <i>event driven</i>, tzn. prowadzono je do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń. W metodyce badania założona liczba zdarzeń wynosiła 285.*</p>		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie dożylnych lub śródskórnych prostanoidów; ▪ Inne niż wymienione w kryteriach włączenia przyczyny TNP; ▪ Nadciśnienie tętnicze należące do grup 2-5 wg klasyfikacji Venice; ▪ Umiarkowana lub ciężka obturacyjna choroba płuc: (FEV1 / FVC <70%) i FEV1 <65% wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; ▪ Umiarkowana do ciężkiej ograniczająca choroba płuc: całkowita pojemność płuc (TLC) <60% normalnej wartości oczekiwanej; ▪ Umiarkowana do ciężkiej niewydolność wątroby (klasa Child Pugh B/C) ▪ Klirens kreatyniny < <30 mL/min; ▪ ASPAT lub ALAT >1,5× górnej granicy normy; ▪ Poziom hemoglobiny <75% dolnej granicy normy; ▪ Ciśnienie krwi < 100 mmHg; ▪ Ciąża lub okres laktacji; ▪ Znane współtowarzyszące choroby z oczekiwaną długością życia wynoszącą < 12 miesięcy; ▪ Masa ciała poniżej 40 kg; ▪ Inne schorzenia (z wyjątkiem duszności) uniemożliwiające spełnienie warunków prowadzonego badania (niedopełnienie compliance, słaby adherence); ▪ Niedawno rozpoczęty (< 8 tygodni przed randomizacją) lub planowany sercowo-oddechowy program ćwiczeń wysiłkowych; ▪ Leczenie antagonistami endoteliny w okresie 3 miesięcy przed randomizacją; ▪ Leczenie ogólne (systemowe) w okresie 4 ostatnich tygodni przed randomizacją z zastosowaniem immunosupresantów, kalcyneuriny, inhibitorów mTOR (cyklosporyna A, everolimus, sirolimus, takrolimus); ▪ Leczenie induktorami cytochromu CYP3A w okresie 4 tygodni przed randomizacją; ▪ Znana nadwrażliwość na badany lek lub leki z tej klasy; ▪ Planowane leczenie lub leczenie z udziałem innego leczenia eksperymentalnego w okresie 1 miesiąca przed randomizacją. 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do zgonu (bez względu na przyczynę); ▪ Czas do hospitalizacji; ▪ Liczba hospitalizacji oraz liczba dni spędzonych w szpitalu; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Przerwania leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych); ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane; ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie); ▪ Parametry laboratoryjne. 												
Poszerzona analiza bezpieczeństwa																		
<p>MUSIC (publikacja <i>Raghu 2013</i>)</p> <p>Źródło finansowania: Actelion Pharmaceuticals</p>	<p>Typ badania: badanie prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe II fazy</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, centralna (interaktywny system odpowiedzi głosowej lub sieciowej) w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej macytentan oraz do grupy PL.</p>	<p>Grupa badana (MAC)</p> <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MAC: w dawce 10 mg raz dziennie. <p>Droga podania: doustnie w postaci tabletek</p> <p>Czas trwania badania: 12 miesięcy, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 14,5 miesiąca.</p> <p>Grupa kontrolna (PLC)</p> <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC: o identycznym wyglądzie jak MAC podawano raz dziennie 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Parametr</th> <th style="width: 20%;">Grupa badana (MAC)</th> <th style="width: 20%;">Grupa kontrolna (PLC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td style="text-align: center;">119</td> <td style="text-align: center;">59</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td style="text-align: center;">84 (70,6)</td> <td style="text-align: center;">37 (62,7)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td style="text-align: center;">65,1 (7,85)</td> <td style="text-align: center;">64,5 (6,32)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pozostałe dane demograficzne populacji dostępne są w analizie klinicznej Wnioskodawcy</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci (kobiety i mężczyźni) ≥ 18 r.ż. z udokumentowaną diagnozą IPF (zgodnie z założeniami <i>the American Thoracic Society/European Respiratory Society</i>), trwającą < 3 lata, oraz z objawami UIP w biopsji chirurgicznej płuc; ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Śródmiąższowe zapalenie płuc z powodu innego niż IPF; ▪ Obecność rozległego objawu plastra miodu (ang. <i>honeycombing</i>) w wyjściowym 			Parametr	Grupa badana (MAC)	Grupa kontrolna (PLC)	Liczba chorych	119	59	Mężczyźni, n (%)	84 (70,6)	37 (62,7)	Wiek, średnia (SD) [lata]	65,1 (7,85)	64,5 (6,32)	<p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zgony; ▪ przerwanie udziału w badaniu; ▪ przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; ▪ ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); ▪ zdarzenia niepożądane (AEs); ▪ parametry laboratoryjne
Parametr	Grupa badana (MAC)	Grupa kontrolna (PLC)																
Liczba chorych	119	59																
Mężczyźni, n (%)	84 (70,6)	37 (62,7)																
Wiek, średnia (SD) [lata]	65,1 (7,85)	64,5 (6,32)																

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Zaślepienie: tak,</p> <p>Opis metody zaślepienia: zastosowano procedury podwójnego zaślepienia</p> <p>Skala Jadad: bd.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (48 ośrodków w 12 krajach)</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: bd</p>	<p>Droga podania: doustnie w postaci tabletek</p> <p>Czas trwania interwencji: 12 miesięcy, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 15,0 miesięcy.</p>	<p>skanie HRCT wykonanym 3 m-ce przed randomizacją;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciężkie choroby towarzyszące ograniczające oczekiwaną długość życia (<1 rok); ▪ Ciężkie choroby płuc: przewidywana FVC <50% lub FVC <1,2 litra; ▪ Oszacowana pojemność dyfuzyjna dla tlenu węgla z korektą dla hemoglobiny (DL_{CO}) <30%; ▪ Oszacowana objętość zalegająca ≥120%; ▪ Obturacyjna choroba płuc: FEV₁/FVC <0,70; ▪ Udokumentowana trwała poprawa stanu zdrowia pacjentów z IPF do 12 miesięcy przed randomizacją z lub bez specyficznego leczenia IPF; ▪ Niedawno przebyte zapalenie płuc lub zakażenie górnych dróg oddechowych (do 4 tygodni przed randomizacją); ▪ Ostre lub przewlekłe zaburzenie (inne niż duszność) ograniczające zdolność do przestrzegania wymogów badania (np. testy funkcjonowania płuc); ▪ Przewlekła niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA lub znana frakcja wyrzutowa lewej komory serca <25%; ▪ Zaburzenia wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego np. klasa B lub C wg Childa-Pugha; ▪ Oszacowany klirens kreatyniny <30 ml/min; ▪ AST lub ALA >1,5 raza powyżej górnej granicy normy; ▪ Poziom hemoglobiny <75% dolnej granicy normy; ▪ Skurczowe ciśnienie krwi <100 mmHg; ▪ Cięża lub karmienie piersią; ▪ Uzależnienie od narkotyków lub alkoholu; ▪ Przewlekła terapia z zastosowaniem leków (w okresie 4 tyg randomizacji): doustnych kortykosteroidów (>20 mg/d prednizolonu lub zamiennika), ERAs, immunosupresyjnych lub cytotoksycznych (cyklofosfamid i azatiopiryna), przeciwłóknieniowych (pirfenidon, D-penicylamina, kolchicyna, antagoniści czynnik martwicy guza-α, imatynib, interferon-γ), N-acetylocysteiny (>600 mg/d stosowanej przewlekłe na IPF) lub doustnych antykoagulantów (przepisanych na IPF); ▪ Leczenie systemowe z użyciem cyklosporyny A lub takrolimusu, ewerolimusu, sirolimusu (kalcyneuryna lub inhibitory mTOR) w okresie 4 tygodni przed randomizacją; ▪ Leczenie z użyciem induktorów cytochromu P450 3A w okresie 4 tygodni przed randomizacją; ▪ Znana nadwrażliwość na leki tej samej klasy jak analizowany lek lub jego substancja pomocnicza; ▪ Zaplanowane leczenie lub leczenie innymi badanymi lekami w okresie 4 tygodni przed randomizacją. 	

* **Komentarz analityków Agencji:** W charakterystyce badania SERAPHIN, autorzy AKL błędnie określili rodzaj hipotezy badawczej jako *event driven* co odnosi się do metodyki prowadzenia badania „metodą zdarzeniową”. W publikacji głównej badania SERAPHIN (*Pulido 2013*), nie wskazano podejścia badaczy do testowanej hipotezy.

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”

Tabele poniżej przedstawiają szczegółową charakterystykę analizowanych punktów końcowych włączonych badań.

Tabela 15. Charakterystyka ocenianych punktów końcowych w badaniu SERAPHIN

Punkt końcowy	Publikacja
Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z TNP (złożony punkt końcowy)	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do pierwszego wystąpienia jednego z zdarzeń (pogorszenie TNP*, rozpoczęcie leczenia prostanoidami (podawanym dożylnie lub śródskórnym), przeszczep płuc, septostomia przedsionkowa lub zgon bez względu na przyczynę).
Czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu TNP	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu pogorszenia tętniczego nadciśnienia płucnego
Poprawa w zakresie klasy czynnościowej FC-WHO	Poprawa mierzona w ramach klasy czynnościowej mierzonej przez FC-WHO. Oceny punktu końcowego dokonano po 6 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia.
Dystans przebyty w czasie sześciominutowego marszu (6MWT)	Zmiana dystansu pokonanego w teście sześciominutowego marszu brakujące dane zostały zaimplementowane przy założeniu najgorszego scenariusza (<i>worse-case scenario</i>) Oceny punktu końcowego dokonano po 6 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia.
Parametry hemodynamiczne	W podgrupie pacjentów, u których przeprowadzono cewnikowanie prawej komory serca (N = 187). Mierzono zmiany za zakresie wskaźnika sercowego jak również zmiany naczyniowego oporu płucnego Oceny punktu końcowego dokonano po 6 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia.
Jakość życia (kwestionariusz SF-36) Źródło: Tylka 2009	Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short Form Health Survey</i>), jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów, tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Różnice społeczne, kulturowe i pojęciowe są ogromne i dlatego należy dążyć do przystosowania narzędzia obcojęzycznego do specyfiki pojęć funkcjonujących w kraju, w którym ma być użyty.

* Pogorszenie choroby definiowano jako wystąpienie łącznie trzech poniższych zdarzeń: $\geq 15\%$ skrócenie dystansu mierzonego w ramach testu 6MWT w porównaniu z wartością początkową, która została potwierdzona w ramach drugiego pomiaru po 2 tygodniach, pogorszenie objawów TNP, konieczność zastosowania dodatkowego leczenia w kierunku TNP. Pogorszenie objawów TNP definiowano jako wystąpienie któregoś z poniższych zdarzeń: pogorszenie w ramach skali FC-WHO (lub brak poprawy w skali FC-WHO) gdy chory w momencie rozpoznania sklasyfikowany został jako IV FC-WHO) oraz pojawienie się widocznych oznak niewydolności prawej komory serca, które nie ustąpiło po podaniu doustnych diuretyków;

I - wartości obliczone przez autorów badania

II - różnica względem grupy kontrolnej wyrażona za pomocą LSM (ang. *least squares mean*).

3.2.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono 2 randomizowane badania: SERAPHIN, którego wyniki stanowią podstawową część analizy przedstawiającej skuteczność i bezpieczeństwo macytentanu, a także badanie MUSIC, dla którego wyniki zostały przedstawione jedynie w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

Badanie SERAPHIN jest wielośrodkowym, randomizowanym badaniem z grupami równoległymi, przeprowadzonym w warunkach próby podwójnie zaślepionej. Do badania włączono pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii będących w II-IV klasie FC-WHO. Liczebność pacjentów w ramieniu macytentanu wyniosła 492 (250 i 242 pacjentów przyjmujących macytentan w dawce odpowiednio 3 mg i 10 mg), natomiast w ramieniu placebo wyniosła 250 pacjentów, z czego ogółem ok. 20% nie ukończyło badania. Próba kliniczna SERAPHIN otrzymała maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5). Brak jest informacji dotyczących testowanej hipotezy badawczej. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 115 tygodni.

Badanie MUSIC jest wielośrodkowym badaniem typu RCT II fazy, podwójnie zaślepionym, oceniającym bezpieczeństwo i tolerancję macytentanu. Do badania włączono pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc. Liczebność pacjentów w ramieniu macytentanu wyniosła 119, natomiast w grupie placebo 59, z czego udział w badaniu przerwy został ogółem przez 46% pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 15 tygodni.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

1. „W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

W trakcie prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak badań typu *head to head* porównujących efekty leczenia MAC + SIL vs ILO + SIL; jedynym zidentyfikowanym badaniem po stronie technologii ocenianej jest badanie *SERAPHIN* w którym porównywano efekty leczenia MAC ± SIL vs PLC ± SIL;
 - Brak badań typu *head to head* porównujących efekty leczenia ILO + SIL vs PLC + SIL w analizowanej populacji;
 - Brak innych badań typu RCT spełniających kryteria włączenia odnośnie populacji i interwencji po stronie komparatora, a co za tym idzie brak możliwości przeprowadzenia zestawienia danych (ang. *naive indirect comparision*). [...]”
2. „Ograniczenia samego badania *SERAPHIN* w kontekście wnioskowanej w ramach PL populacji kwalifikującej się do leczenia MAC + SIL:
 - Do badania *SERAPHIN* włączono zarówno pacjentów uprzednio nieleczonych jak również przyjmujących przez okres co najmniej 3 miesiące stałe dawki następujących grup leków: inhibitorów PDE-5, CCB oraz PRO podawanymi w formie inhalacji. Zgodnie z danymi przedstawionymi w charakterystyce populacji włączonej do badania, pacjenci leczeni wyłącznie macytentanem stanowili 40% populacji, podczas gdy 60% chorych obok leczenia macytentanem otrzymywało również leki przewidziane w protokole badania. Łącznie 91% chorych przyjmujących leczenie podstawowe otrzymywało sildenafil. Kolejne 6,5% przyjmowało inne leki należące do klasy PDE-5 (tj: tadalafil oraz wardenafil). W opinii autorów nie stanowi to ograniczenia gdyż zarówno sildenafil jak również tadalafil i wardenafil należą do grupy PDE-5 tzn. że cechują się takim samym mechanizmem działania i w świetle wytycznych oraz zapisu PL ich skuteczność jest porównywalna a zatem mogą być stosowane wymiennie. Pozostały ułamek chorych leczonych w ramach terapii skojarzonej otrzymywał beraprost lub iloprost, jednakże udział procentowy chorych przyjmujących prostacykliny jest tak nieznaczny, iż można przyjąć, iż nie wpływa on na otrzymane efekty leczenia.
 - Omawiając grupę chorych włączoną do badania *SERAPHIN* w świetle populacji kwalifikującej się do leczenia macytentanem warto podkreślić, iż zawiera ona populację opisaną w programie lekowym. Do badania *SERAPHIN* włączono pacjentów będących w II-IV klasie FC-WHO, z czego 45% stanowili chorzy będących w III klasie FC-WHO. Jednakże w ramach analizy w podgrupach autorzy pracy ocenili efekty leczenia dla populacji pacjentów z FC-WHO III/IV (z czego procentowy udział chorych z IV FC-WHO stanowił w przybliżeniu 2%). Wyniki analizy w podgrupie pacjentów w klasie III/IV FC-WHO są spójne zarówno z wynikami pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone jak również z wynikami dla populacji ogółem.
 - W badaniu *SERAPHIN* nie podano danych dotyczących średniej dawki SIL jednakże biorąc pod uwagę charakter badania należy uznać, iż dawkowanie SIL było zgodne z tym wskazanym w CHPL, tj. pacjenci przyjmowali dziennie łącznie 60 mg sildenafilu (20 mg x 3). Dodatkowo w badaniu nie przedstawiono/monitorowano zmian w zakresie dawkowania leczenia podstawowego wśród pacjentów w czasie trwania badania.
 - Biorąc pod uwagę PICO dla niniejszej analizy w ramach prezentacji wyników przedstawiono jedynie wyniki dla populacji przyjmujących leczenie skojarzone.
 - Wyniki dla bezpieczeństwa terapii przedstawiono dla populacji randomizowanej, co zostało podyktowane brakiem danych dotyczących bezpieczeństwa dla populacji chorych przyjmujących leczenie skojarzone. [...]”.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

1. Wyniki analizy klinicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę odnoszą się do populacji i interwencji niezgodnej z kryteriami włączenia do programu. W analizie podstawowej przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej II-IV WHO-FC stosującej wyłącznie terapię skojarzoną MAC + SIL vs PLC + SIL, w załączniku natomiast zaprezentowano wyniki dla populacji w III i IV WHO-FC stosującej monoterapię lub terapię skojarzoną MAC± SIL vs PLC± SIL. W żadnym z wyżej wymienionych przypadków,

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

- wnioskowana technologia (populacja + interwencja) nie jest zgodna z kryteriami włączenia do zaakceptowanego programu lekowego.
2. W analizie klinicznej zaprezentowano wyniki jedyne badania dla macytentanu tj. badania SERAPHIN, które według Wnioskodawcy oraz autorów badania jest „*pierwszym opublikowanym w literaturze naukowej badaniem oceniającym wpływ leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego tj. śmiertelność i chorobowość*”. Należy jednak podkreślić, że skuteczność macytentanu oceniono na podstawie złożonego punktu końcowego, łączącego punkty końcowe o różnej istotności klinicznej (pogorszenie TNP, rozpoczęcie leczenia prostanoidami, przeszczep płuc lub zgon bez względu na przyczynę) w porównaniu z placebo. Wyniki oparte są przede wszystkim na redukcji epizodów pogorszenia TNP, natomiast nie zaobserwowano istotnej różnicy w śmiertelności. Powyższe ograniczenie wskazane zostało również rekomendacji refundacyjnej HAS 2014. Według FDA, w przypadku złożonych punktów końcowych, wnioski nie powinny być wyciągane w przypadku rozbieżności w efekcie terapeutycznym między mniej a bardziej istotnymi składowymi punktów końcowych.
 3. Wyniki uzyskane na podstawie badania SERAPHIN należy interpretować z ostrożnością, ze względu na rozbieżności dotyczące definicji populacji w badaniu i populacji docelowej. Do badania SERAPHIN włączano m.in. pacjentów ≥ 12 r.ż. z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii (o podłożu idiopatycznym, wrodzonym związanym z chorobami tkanki łącznej, wrodzoną wadą serca, w przebiegu infekcji wirusem HIV oraz wywołanym przez leki lub toksyny), będących w II-IV klasie FC-WHO. Populacja wnioskowana obejmuje natomiast dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym będących w III klasie czynnościowej wg WHO, po niepowodzeniu leczenia początkowego. W publikacji Pulido 2013, wyniki badania zostały przedstawione zbiorczo dla wszystkich subpopulacji, bez możliwości wyodrębnienia wyników dla populacji wnioskowanej.
 4. Analiza skuteczności klinicznej oparta jest na wynikach badania SERAPHIN dla wyodrębnionej populacji pacjentów stosujących wyłącznie leczenie skojarzone MAC + SIL vs PLC + SIL. Powyższe wyniki pochodzą z nieopublikowanych materiałów Wnioskodawcy, a zatem niemożliwe jest dokonanie ich weryfikacji. W głównej publikacji dla badania SERAPHIN (Pulido 2013), wyniki analizy skuteczności przedstawiono łącznie dla monoterapii oraz terapii skojarzonej macytentanu w porównaniu z placebo (MAC \pm SIL vs PLC \pm SIL).
 5. Ponad 60% pacjentów w grupie eksperymentalnej i kontrolnej w badaniu SERAPHIN otrzymywało w momencie włączenia do badania leczenie farmakologiczne inhibitorami fosfodiesterazy typu 5, do której, zgodnie z procedurą badania, dołączono terapię macytentanem. W publikacji pełnotekstowej Pulido 2013, nie wskazano odsetka pacjentów, jaki w tej grupie stanowili pacjenci otrzymujący sildenafil, gdyż leczenie dodatkowe nie stanowiło przedmiotu kontroli w badaniu. Dane przedstawione przez Wnioskodawcę, dotyczące odsetka chorych przyjmujących sildenafil wśród pacjentów stosujących leczenie podstawowe ██████████, pochodzą z nieopublikowanego protokołu badawczego dla badania SERAPHIN.
 6. Dostępne dane kliniczne dla badania SERAPHIN, nie umożliwiają ponadto zweryfikowania średniego dawkowania dla sildenafilu. Autorzy badania zamieścili informację, iż specyfika farmakoterapii dodatkowej w badaniu różniła się w poszczególnych krajach, w związku z czym założenie przez wnioskodawcę dawkowania sildenafilu na podstawie ChPL Revatio jako dawkowania stosowanego w badaniu, cechuje się niepewnością.
 7. Wyniki dla badania SERAPHIN zostały opublikowane w pełnotekstowej publikacji Pulido 2013, która nie została uwzględniona w spisie bibliograficznym niniejszej analizy, pomimo wskazania jej przez Wnioskodawcę jako główne źródło danych klinicznych. Odnośnik dotyczący powyższej publikacji błędnie przypisano do publikacji: T.Pulido, L.J.Rubin, and G.Simonneau. "Macitentan and pulmonary arterial hypertension." N.Engl.J.Med. 370, no. 1(January 2014):82-83.

3.2.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie Wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników. Dane dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej. Dla wartości ocenianych parametrów obliczono 95 - lub 97,5 - procentowy przedział ufności.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (ang. *Odds Ratio*, **OR**) oraz różnicę ryzyka (ang. *Risk Difference*, **RD**). W odniesieniu do zmiennych ciągłych obliczano średnią ważoną różnicę (ang. *Weighted Mean Difference*, **WMD**). Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” podano wartość hazardu

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

względne (ang. *hazard ratio*, **HR**). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

3.2.2. Wyniki analizy skuteczności

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Analiza kliniczna nie zawiera badań randomizowanych dowodzących wyższości ocenianego leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

W analizie klinicznej Wnioskodawcy nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo terapii MAC + SIL vs ILO + SIL. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w analizie Wnioskodawcy zdecydowano się przedstawić wyniki jedynego badania oceniającego efekty leczenia macytentanem z placebo w analizowanej populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii będących w II-IV klasie FC-WHO - **SERAPHIN**.

Badanie SERAPHIN porównujące terapie skojarzone : MAC ± SIL vs PLC ± SIL

Wyniki badania SERAPHIN w analizie klinicznej Wnioskodawcy, przedstawiono dla punktów końcowych, dla których dostępne były dane dla leczenia skojarzonego MAC + SIL w populacji II-IV FC WHO.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie oceniano następujące punkty końcowe:

Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności

- Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z TNP (pogorszenie TNP, rozpoczęcie leczenia prostanoidami (podawanym dożylnie lub śródskórnym), przeszczep płuc, septostomia przedsiolkowa lub zgon bez względu na przyczynę).

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności

- Zmiana dystansu w ramach sześciominutowego marszu (6MWT).
- Poprawa w zakresie klasy czynnościowej (FC-WHO).
- Jakość życia.
- Czas do zgonu lub hospitalizacji z powodu choroby.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności Wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych.

❖ Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia zachorowania lub zgonu

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla macytentanu - czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia zachorowania lub zgonu

Badanie	Punkt końcowy	MAC _{10mg} + SIL		PLC + SIL		HR (95% CI)
		N	Liczba zdarzeń	N	Liczba zdarzeń	
SERAPHIN	Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia zachorowania lub zgonu	■	■	■	■	■

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

W tabeli poniżej przedstawiono składowe powyższego złożonego punktu końcowego, pochodzące z publikacji Pulido 2013, przedstawiające wyniki dla macytentanu stosowanego w dawce 10 mg dziennie w monoterapii lub w skojarzeniu z sildenafiliem.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla macytentanu - czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia zachorowania lub zgonu w populacji ogółem

Badanie	Rodzaj zdarzenia	MAC _{10mg} ± SIL		PLC ± SIL	
		N	Częstość zdarzeń n (%)	N	Częstość zdarzeń n (%)
SERAPHIN	Zaostrzenie TNP	242	59 (24,4)	250	93 (37,2)
	Zgon	242	16 (6,6)	250	17 (6,8)
	Rozpoczęcie leczenia prostanoidami (s.c./i.v.)	242	1 (0,4)	250	6 (2,4)
	Przeszczepienie płuc	242	0 (0,0)	250	0 (0,0)

Zaostrzenie tętniczego nadciśnienia płucnego stanowiło najczęściej występujące zdarzenie w ramach tych ocenianych w analizowanym punkcie końcowym.

Zaostrzenie TNP występowało częściej w ramieniu PLC ± SIL (zdarzenia raportowano u 37,2% pacjentów) niż w ramieniu MAC_{10mg} ± SIL (zdarzenia raportowano u 24,4% pacjentów), natomiast nie zaobserwowano istotnej różnicy w śmiertelności pomiędzy analizowanymi grupami.

❖ Czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu choroby

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla macytentanu - czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu choroby

Badanie	Punkt końcowy	MAC _{10mg} + SIL		PLC + SIL		HR (95% CI)
		N	Liczba zdarzeń	N	Liczba zdarzeń	
SERAPHIN	Czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu choroby					

❖ Poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg WHO

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla macytentanu - poprawa w zakresie klasy czynnościowej FC-WHO

Badanie	Punkt końcowy	MAC _{10mg} + SIL		PLC + SIL		OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
SERAPHIN	Poprawa w zakresie klasy czynnościowej FC-WHO							

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

❖ Dystans przebyty w czasie 6-minutowego marszu

Tabela 20. Zmiana dystansu przebytego w czasie 6 minutowego marszu

Badanie	Punkt końcowy	MAC _{10mg} + SIL			PLC + SIL			Różnica średnich zmian (97,5% CI) P = 0,007
		N	Wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
SERAPHIN	Poprawa w zakresie klasy czynnościowej FC-WHO	154	364 (96,7)	17,9 (82,26)	154	360 (110,5)	-7,8 (84,81)	25 (4,5; 47,3) P = 0,007

Ocena zmiany dystansu przebytego w ramach 6-minutowego marszu po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wykazała, że leczenie macytentanem związane jest z istotnym wydłużeniem dystansu przebytego w czasie sześciominutowego marszu o 25 metrów w porównaniu z grupą placebo.

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono ponadto szczegółowe dane dotyczące zmiany w zakresie parametrów hemodynamicznych u pacjentów w grupie eksperymentalnej i kontrolnej.

❖ Jakość życia

Tabela 21. Jakości życia wśród pacjentów

Badanie	Interwencja	N	Mediana różnicy zmian (95% CI)
SERAPHIN	MAC _{10mg} + SIL		
	PLC + SIL		
SERAPHIN	MAC _{10mg} + SIL		
	PLC + SIL		

Dodatkowe wyniki analizy skuteczności klinicznej

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki skuteczności klinicznej dla pacjentów z TNP w III/IV klasie czynnościowej wg WHO, stosujących monoterapię lub terapię skojarzoną z sildenafiliem.

Badanie	Punkt końcowy	III/IV klasa FC-WHO
		MAC _{10mg} ±SIL vs PLC±SIL

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Badanie	Punkt końcowy	III/IV klasa FC-WHO		
		OR (95% CI)	HR (95% CI)	Mediana różnicy zmian
SERAPHIN	Czas do wystąpienia zgonu lub pogorszenia	-	[redacted]	-
	Czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu TNP	-	[redacted]	-
	Poprawa w zakresie klasy FC-WHO	[redacted]	-	-
	Dystans przebyty w czasie 6-minutowego marszu (6MWT)	-	-	[redacted]

W dodatkowej publikacji (Channick 2015) dla badania SERAPHIN, opublikowanej po dacie złożenia wniosku, przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z TNP w III/IV klasie czynnościowej wg WHO, stosujących monoterapię lub terapię skojarzoną z sildenafilem. Wyniki wskazują, że 32 (26,5%) pacjentów stosujących macytentan w dawce 10 mg było hospitalizowanych z powodu TNP, w porównaniu do 53 (44,1%) pacjentów w grupie kontrolnej. W hospitalizacji niezależnie od przyczyny, zdarzenie wystąpiło u 46 (38,0%) pacjentów w grupie macytentanu, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo u 69 (57,5%) pacjentów.

3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do podstawowej analizy bezpieczeństwa Wnioskodawcy włączono badanie SERAPHIN porównujące terapie skojarzone: MAC ± SIL vs PLC ± SIL u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. W dodatkowej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki badania MUSIC porównującego MAC vs PLC u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc, a także dokument FDA 2013, ChPL Opsumit oraz raport PSUR.

Badanie SERAPHIN porównujące terapie skojarzone : MAC ± SIL vs PLC ± SIL

Autorzy badania *SERAPHIN* analizowali bezpieczeństwo porównywanych interwencji z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AE);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE);
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2 pacjentów;
- Parametry laboratoryjne.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono uwzględniając wyniki pacjentów losowo przydzielonych do ramion terapeutycznych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Jeden pacjent z grupy placebo nie otrzymał leczenia w związku z czym nie spełniał kryterium definicji określonej powyżej. Łącznie do oceny bezpieczeństwa leczenia włączono 242 pacjentów z grupy macytentanu oraz 249 chorych z grupy placebo.

Dane dotyczące bezpieczeństwa leku zbierano w czasie trwania badania jak również dodatkowo do 28 dni po jego zakończeniu. Poddane ocenie zdarzenia niepożądane sklasyfikowano według Klasyfikacji układów i narządów (MedDRA).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa Wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

❖ Zgony

Tabela 22. Wyniki podstawowej analizy bezpieczeństwa - częstość występowania zgonów

Badanie	Punkt końcowy	MAC _{10mg} ± SIL		PLC ± SIL		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		n	(%)	n	(%)		
SERAPHIN	Zgony	1	0,4	1	0,4	1,04 (0,62;1,73)	1

❖ Przerwanie udziału w badaniu ogółem

Tabela 23. Wyniki podstawowej analizy bezpieczeństwa - częstość występowania przedwczesnego przerwania udziału w badaniu

Badanie	Punkt końcowy	MAC _{10mg} ± SIL		PLC ± SIL		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
SERAPHIN	Przerwanie udziału w badaniu ogółem	242	34 (14,0)	250	34 (13,6)	1,04 (0,62;1,73)	-
	Przerwanie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych		26 (10,7)		31 (12,4)	0,85 (0,49;1,48)	-

Częstość przerwania udziału w badaniu ogółem była zbliżona w obu grupach (14% pacjentów w grupie MAC vs 13,6% w grupie placebo). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,04 (95% CI: 0,62; 1,73) i nie wykazuje istotności statystycznej. Przerwanie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych było rzadsze u pacjentów w grupie stosującej macytentan w dawce 10 mg (10,7%), w porównaniu do grupy placebo (12,4%), jednakże uzyskana różnica również okazała się nieistotna statystycznie.

❖ Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 24. Wyniki podstawowej analizy bezpieczeństwa - częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy	MAC _{10mg} ± SIL		PLC ± SIL		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
SERAPHIN	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	242	109 (45)	250	137 (55)	0,68 (0,47;0,96)	11 (6; 103)
	Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u ≥2 pacjentów*	1	0,4	1	0,4	1,04 (0,62;1,73)	1
		1	0,4	1	0,4	1,04 (0,62;1,73)	1

* Przedstawiono częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u ≥ 2 pacjentów, dla których iloraz szans wystąpienia punktu końcowego osiągnął istotność statystyczną. Pozostałe wyniki znajdują się w materiałach Wnioskodawcy.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie statystycznie niższa w grupie pacjentów otrzymujących macytentan 10 mg (45%) w porównaniu do grupy placebo (55%). Przedstawiono

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

ponadto szczegółowe dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych u ≥ 2 pacjentów,

❖ Zdarzenia niepożądane ogółem

Tabela 25. Wyniki podstawowej analizy bezpieczeństwa - częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	Punkt końcowy		MAC _{10mg} ± SIL		PLC ± SIL		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)		
SERAPHIN	Zdarzenia niepożądane ogółem występujące u co najmniej jednego pacjenta (ogółem)		242	229 (95)	249	240 (96)	0,73 (0,32; 1,71)	-
	Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów*	Pogorszenie się TNP		53 (22)		87 (35)	0,53 (0,35;0,78)	8 (5; 20)
		Niewydolność prawej komory serca		32 (13)		56 (23)	0,53 (0,33;0,85)	11 (7; 41)
		Anemia		32 (13)		8 (3,0)	4,61 (2,08;10,22)	9 (6; 19)
		Zapalenie oskrzeli		28 (12)		14 (6,0)	2,21 (1,13;4,30)	16 (9; 96)
		Grypa		14 (6,0)		4 (2,0)	3,78 (1,23;11,64)	23 (13; 116)
		Ból pleców		9 (4,0)		21 (8,0)	0,42 (0,19;0,94)	22 (12; 202)

* Przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, dla których iloraz szans wystąpienia punktu końcowego osiągnął istotność statystyczną. Pozostałe wyniki znajdują się w materiałach Wnioskodawcy.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była porównywalna u pacjentów w grupie stosującej macytentan w dawce 10 mg (95%) oraz w grupie placebo (96%). Nie wykazano w ocenie tego punktu końcowego istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W powyższej tabeli przedstawiono ponadto szczegółowe dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów, które wykazały istotną statystycznie, niższą częstość występowania pogorszenia się TNP, niewydolności prawej komory serca oraz bólu pleców u pacjentów w grupie MAC ± SIL w porównaniu do PLC ± SIL. W badaniu SERAPHIN zaobserwowano również, że leczenie macytentanem związane jest z ponad 4-krotnym zwiększeniem szansy wystąpienia anemii w porównaniu do grupy kontrolnej [OR=4,61 (2,08;10,22)], ponad 3-krotnym zwiększeniu szansy wystąpienia grypy [OR=3,78 (1,23;11,64)] oraz ponad 2-krotnym zwiększeniu szansy wystąpienia zapalenia oskrzeli [OR=2,21 (1,13;4,30)].

Do pozostałych, najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, należą: obrzęk obwodowy (18% w grupie MAC ± SIL i PLC ± SIL), infekcje górnych dróg oddechowych (15% dla MAC ± SIL vs 13% dla PLC ± SIL), zapalenie nosogardzieli (14% dla MAC ± SIL vs 10% dla PLC ± SIL) oraz ból głowy (14% dla MAC ± SIL vs 9% dla PLC ± SIL).

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

❖ Parametry laboratoryjne

Tabela 26. Wyniki podstawowej analizy bezpieczeństwa - zmiany w wartościach parametrów laboratoryjnych w czasie trwania leczenia

Badanie	Rodzaj AE	MAC _{10mg} ± SIL		PLC ± SIL		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
SERAPHIN	Wzrost poziomu ASPAT > 3x GGN	242	8/236 (3,4)	250	11/244 (4,5)	0,74 (0,29;1,88)	-
	Wzrost poziomu ALAT > 3x GGN oraz bilirubiny >2 x GGN		4/230 (1,7)		4/237 (1,7)	1,03 (0,25;4,17)	-
	Spadek poziomu hemoglobiny <8g/dl		10/230 (4,3)		1/237 (0,4)	10,73 (1,36;84,49)	25 (14,85)

Leczenie macytentanem związane jest z ponad 10-krotnym, istotnym statystycznie zwiększeniem szansy wystąpienia spadku hemoglobiny poniżej poziomu 8g/dl [OR=10,73 (95%CI: 1,36; 84,49)].

W analizie klinicznej Wnioskodawcy przedstawiono ponadto częstość występowania znaczących nieprawidłowości dotyczących obrazu krwi i innych parametrów laboratoryjnych.

3.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono randomizowane badanie II fazy MUSIC (Raghu 2013), porównujące terapię macytentanem stosowanym w dawce 10 mg raz na dobę do placebo w populacji dorosłych pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono ponadto o informację z ChPL Opsumit oraz dokument FDA 2013

Badanie MUSIC (publikacja: Raghu 2013)

Autorzy badania MUSIC analizowali bezpieczeństwo porównywanych interwencji z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AE);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE);
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Parametry laboratoryjne.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono uwzględniając wyniki pacjentów losowo przydzielonych do ramion terapeutycznych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Okres leczenia oraz obserwacji wyniósł 1 rok. Autorzy badania analizowali zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów oraz ciężkie działania niepożądane występujące u >1 pacjenta stosującego macytentan.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa Wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 27. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Badanie	Punkt końcowy	MAC		PLC		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
MUSIC	Zgony	119	9 (7,6)	59	4 (6,8)	1,13 (0,33;3,82)	-

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Badanie	Punkt końcowy		MAC		PLC		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)		
	Przerwanie udziału w badaniu ogółem		119	18 (15,13)	59	5 (8,47)	1,92 (0,68;5,47)	-
	Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych		119	15 (12,6)	59	7 (11,9)	1,07 (0,41;2,79)	-
	Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)		119	116 (97,5)	59	58 (98,3)	0,67 (0,07;6,55)	-
	Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie MAC*	Kaszel	119	22 (18,5)	59	22 (35,6)	0,38 (0,19;0,77)	6 (4; 22)
	Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 1 chorego		119	37 (31,1)	59	20 (33,9)	0,88 (0,45;1,71)	-

* Przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie MAC, dla których iloraz szans wystąpienia punktu końcowego osiągnął istotność statystyczną. Pozostałe wyniki znajdują się w materiałach Wnioskodawcy.

W badaniu MUSIC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów, przedwczesnym przerwaniu udziału w badaniu ogółem i z powodu zdarzeń niepożądanych, częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jedynie w przypadku kaszlu jako zdarzeniu niepożądanym występującym w badaniu u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie MAC, odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania tego AEs w grupie analizowanej interwencji w porównaniu do grupy komparatora (18,5% vs 35,6%).

Do pozostałych, najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, należą: pogorszenie się IPF (21% w grupie MAC vs 25,4% w grupie PLC), duszność (20,2% dla MAC vs 15,3% dla PLC), infekcje górnych dróg oddechowych (16,8% dla MAC vs 20,3% dla PLC).

Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 1 pacjenta, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, należą: pogorszenie się IPF (8,4% w grupie MAC vs 10,2% w grupie PLC), zapalenie płuc (5,0% w grupie MAC vs 3,4% w grupie PLC) oraz niewydolność oddechowa (3,4% w grupie MAC oraz PLC).

Autorzy omawianego badania MUSIC analizowali również poziomy aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej przekraczające trzykrotnie górną granicę normy, które w analizowanym okresie obserwacji wystąpiły u 3,4% pacjentów w grupie MAC oraz u 5,1% pacjentów z grupy PLC.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Opsumit

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie profili bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opsumit (macytentan)

Tabela 28. Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych preparatem Opsumit 10 mg

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych nosa i gardła
	Bardzo często	Zapalenie oskrzeli

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Często	Zapalenie gardła
	Często	Grypa
	Często	Infekcje dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Anemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie

Informacje opublikowane przez instytucje URPL, EMA, FDA

Na stronach EMA oraz URPL nie znaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opsumit. Jedynie na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczącą wprowadzenia programu REMS (*Risk Evaluation and Migration Strategy*) dla macytentanu, którego celem jest rozpowszechnienie wśród osób odpowiedzialnych za wydawanie leku (lekarze, farmaceucie etc.) informacji dotyczącej działania teratogennego leku Opsumit, a tym samym zminimalizowanie ryzyka konsekwencji stosowania macytentanu u kobiet w ciąży (działania teratogennego na płód).

Agencja przeprowadziła kontrolne przeszukanie stron EMA, FDA i URPL. W analizie wnioskodawcy przedstawiono wszystkie komunikaty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku i nie pojawiły się nowe komunikaty/ostrzeżenia po dacie uzupełnienia wymagań minimalnych.

PSUR (ang. Periodic Safety Update Report)



we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających zastosowanie macytentanu w analizowanym wskazaniu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Opsumit® (macytentan) w ramach programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem w drugim rzucie terapii”.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*).

Populacja

Dorośli chorzy (>18 roku życia) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym po nieskutecznym leczeniu I rzutu, będący w III klasie czynnościowej (FC) według WHO.

Porównywane interwencje

Duoterapia iloprost+sildenafil (ILO+SIL). Schemat dawkowania zgodny z zapisami aktualnego programu lekowego (TNP).

W analizie wykorzystano nieopublikowane dane dotyczące macytentanu stosowanego w skojarzeniu jak i w monoterapii w dawce 10 mg w subpopulacji pacjentów z klasą III i IV wg WHO FC.

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla okresu 20 lat, co odpowiada horyzontowi dożywności pacjenta.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono:

- koszty leków (macycentanu, iloprostu, sildenafilu oraz treprostynilu);
- koszty diagnostyki i monitorowania w programie;
- koszty podania leków.

W wariancie analizy z uwzględnieniem RSS, koszty leków (iloprost, sildenafil, treprostynil) obliczano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...),

Model

W analizie ekonomicznej posłużono się modelem Markova skonstruowanym w skoroszybie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel 2007*.

Horyzont analizy wynosi 20 lat, natomiast długość jednego cyklu Markowa wynosi 3 miesiące. Modelowanie rozpoczyna się leczeniem II rzutu TNP duoterapią macytentan + sildenafil lub iloprost + sildenafil pacjentów

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

w stanie *WHO-FC III*. Pacjenci pozostają w stanie *WHO-FC III* dopóki nie wystąpi pogorszenie stanu zdrowia (zdefiniowane zgodnie z kryteriami z badania SERAPHIN jako przejście do wyższej klasy czynnościowej lub pojawienie się lub nasilenie objawów prawokomorowej niewydolności serca, z brakiem odpowiedzi na zoptymalizowaną terapię doustnymi lekami moczopędnymi) lub zgon. Po pogorszeniu stanu zdrowia w modelu pacjent przechodzi do stanu *WHO-FC IV* i rozpoczyna terapię III rzutu (treprostynilem), w którym pozostaje do momentu zgonu.

Do każdego ze stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty i efekty zdrowotne (użyteczności) oraz oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami.

W modelu Markova wyodrębniono następujące stany zdrowotne:

- III klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO (*WHO-FC III*);
- IV klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO (*WHO-FC IV*);
- Zgon;

W analizie ekonomicznej dokonano następujących założeń:

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, a zatem w modelu przyjęto, że nie występują różnice w ryzykach wystąpienia zdarzeń klinicznych pomiędzy interwencją a komparatorem, zatem prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami są takie same dla schematów ILO+SIL oraz MAC+SIL; Brak różnic w wynikach zdrowotnych oznacza również brak różnic w częstości występowania działań niepożądanych dla obu interwencji;

Prawdopodobieństwa przejść ze stanu *WHO-FC III* do stanów *WHO-FC IV* i Zgon oszacowano na podstawie wyników badania SERAPHIN;

Przyjęto, że zdarzenia raportowane jako pogorszenie tętniczego nadciśnienia płucnego oraz rozpoczęcie terapii prostanoidami odpowiadają przejściu ze stanu *WHO-FC III* do stanu *WHO-FC IV*, zaś zdarzenie zgon – przejściu ze stanu *WHO-FC III* do stanu Zgon. W związku z powyższym w modelu założono, iż 78,9% ryzyka przejścia ze stanu *WHO-FC III* do stanów *WHO-FC IV* oraz Zgon przypada na przejście do stanu *WHO-FC IV*, a pozostałe 21,1% na przejście do stanu Zgon.

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu *WHO-FC IV* do stanu Zgon oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej Highland 2003;

Na skutek polepszenia stanu zdrowia pacjent będący w III/IV klasie czynnościowej *WHO-FC* leczony terapią II/III rzutu może przejść do niższej klasy II/III lub I/II. Ponieważ w takim przypadku kontynuowane jest przyjmowanie skutecznej terapii, zatem zmiana ta nie będzie miała wpływu na koszty leczenia i wynik końcowy analizy minimalizacji kosztów, dlatego w modelu nie uwzględniono możliwości przejścia ze stanu *WHO-FC III* do stanów *WHO-FC I/II* oraz przejścia ze stanu *WHO-FC IV* do stanu *WHO-FC III*.

Rycina poniżej przedstawia strukturę modelu markova.



Ryc. 1. Schemat modelu wnioskodawcy

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu (horyzont analizy, stopy dyskontowe, liczba inhalacji iloprostem, przeżycie bez potwierdzonego zdarzenia /zachorowania).

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Wnioskodawca przedstawił informację, że pierwotny model został poddany walidacji, która polegała na:

- walidacji zewnętrznej w ramach której zestawiono wyniki modelowania z danymi pochodzącymi z 9 rejestrów obejmujących pacjentów z TNP;
- walidacji konwergencji (nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających zastosowanie macytentanu w analizowanym wskazaniu);
- walidacji wewnętrznej (wprowadzono wartości skrajne oraz zerowe do modelu w celu ujawnienia błędów w strukturze modelu).

Poniżej przedstawiono kluczowe parametry modelu.

Tabela 29. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka początku		
Wiek początkowy pacjentów	45,5	Badanie SERAPHIN
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej		
WHO-FC III -> WHO-FC IV	krzywa przeżycia Weibulla	Badanie SERAPHIN
WHO-FC III -> Zgon	krzywa przeżycia Weibulla	Badanie SERAPHIN
Chorobowość	78,9%	Badanie SERAPHIN
Śmiertelność	21,1%	Badanie SERAPHIN
WHO-FC IV -> Zgon	0,11/ cykl	Badanie Highland 2003
Użyteczność stanów zdrowia		
Stan III WHO FC	0,6	badanie Keogh 2007
Stan IV WHO FC	0,52	badanie Keogh 2007
Koszty (zł)		
Opsumit tabl. 10 mg; 30 tabl. w opakowaniu		wnioskodawca
Koszt 3-miesięcznego leczenia preparatem Opsumit bez RSS i z RSS		wnioskodawca
Koszt 3-miesięcznego leczenia iloprostem	43 286,49	Przyjęto dzienną dawkę 0,075 mg i koszt na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 22.08.2014
Koszt 3-miesięcznego leczenia sildenafilem	6 484,59	Przyjęto dzienną dawkę 60 mg i koszt na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 22.08.2014
Koszt 3-miesięcznego leczenia treptostinilem	136 176,39	Przyjęto dzienną dawkę 2,24 mg i koszt na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 22.08.2014
Koszt diagnostyki i monitorowania	1 404,00	Zarządzenie Prezesa NFZ nr.: 27/2012 i 57/2014
Koszt podania leków w ramach programu lekowego / miesiąc	104	Zarządzenie Prezesa NFZ nr.: 27/2012 i 57/2014

Ograniczenia według wnioskodawcy

1. „Podstawowe ograniczenie analizy ekonomicznej wynika z braku dostępności badań klinicznych bezpośrednio porównujących rozpatrywane interwencje to jest macytentan stosowany w skojarzeniu z sildenafilem oraz iloprost stosowany w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Co więcej, ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną włączonych do analizy efektywności klinicznej randomizowanych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo interwencji (SERAPHIN) i komparatora (Ghofrani 2002) stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego MAC+SIL vs ILO+SIL. Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej nie jest możliwe zatem wnioskowanie o przewadze klinicznej schematu leczenia MAC+SIL nad kombinacją ILO+SIL (a także wnioskowanie odwrotne o przewadze klinicznej ILO+SIL nad MAC+SIL), pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu II linii dorosłych pacjentów z TNP.
2. Brak badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie analiz porównawczych jest charakterystyczny dla chorób rzadkich, do których należy tętnicze nadciśnienie płucne. Niewielka liczebność populacji chorych uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych na dużej grupie pacjentów, a co za tym idzie wykazanie znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Z uwagi na złożony i często

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

- wieloukładowy charakter chorób rzadkich, ukazanie wpływu badanej terapii na przeżycie pacjentów wymaga wielu lat obserwacji.
3. Biorąc pod uwagę ograniczenia spowodowane jakością dostępnych dowodów klinicznych, zgodnie z którymi nie istnieje możliwość udowodnienia różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami, ocenę opłacalności stosowania duoterapii macytentan + sildenafil w porównaniu do duoterapii iloprost + sildenafil przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów. Rozpatrywane w analizie schematy leczenia, jak i pozostałe substancje stosowane w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego są jednakowo rekomendowane do stosowania przez aktualne międzynarodowe wytyczne postępowania w leczeniu TNP (Galie 2013), zatem dokument ten również nie znajduje dowodów na przewagę kliniczną którejkolwiek z terapii.
 4. Model skonstruowany na potrzeby bieżącej analizy definiuje stany w oparciu o funkcjonalny system klasyfikacji WHO, podobnie jak inne analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leczenia TNP. Klasyfikacja ta posiada swoje ograniczenia, z których najważniejszym jest możliwość przeszacowania lub niedoszacowania przez pacjentów swojego stanu zdrowia, mogąca powodować, że lekarz niewłaściwie oceni ich stopień zaawansowania choroby, a zatem zakwalifikuje chorego do niewłaściwej klasy czynnościowej. Ograniczenie to może mieć wpływ przede wszystkim na wiarygodność kalkulowanych w modelach wyników zdrowotnych, podczas gdy bieżąca analiza jest analizą minimalizacji kosztów, a zatem ewentualne nieścisłości w oszacowaniu wyników zdrowotnych mogą oddziaływać na skalkulowany koszt całkowity, lecz nie mają wpływu na koszt inkrementalny interwencja vs komparator, będący głównym wynikiem opracowania.
 5. Podstawowym źródłem danych o skuteczności (przeżycie pacjentów, wystąpienie pogorszenia TNP, wiążącego się z przejściem do wyższej klasy WHO-FC) rozpatrywanych w analizie interwencji tj. duoterapii z udziałem macytentanu i sildenafilu albo iloprostu i sildenafilu było badanie SERAPHIN. Zgodnie z charakterystyką początkową tej próby klinicznej w grupie chorych leczonych macytentanem w dawce dziennej 10 mg politerapię z udziałem macytentenu stosowało 63,6% pacjentów (z czego 90,9% z udziałem sildenafilu), natomiast pozostałe 36,4% osób otrzymywało wyłącznie macytentan. Wyniki zdrowotne wykorzystane w bieżącej analizie obejmują zatem również pacjentów leczonych monoterapią macytentanem.
 6. Pierwszorzędownym punktem końcowym analizowanym w badaniu SERAPHIN była ocena czasu do wystąpienia pierwszego potwierdzonego zdarzenia zachorowania (*morbidity*) lub zgonu (*mortality*) do czasu zakończenia podwójnie zaślepionej fazy badania. Rezultaty próby klinicznej zostały wykorzystane w analizie do określenia prawdopodobieństwa opuszczenia stanu *WHO-FC III*. Jednakże ryzyko to mogło odnosić się do przejścia do stanu *WHO-FC IV* (w przypadku zdarzenia typu *morbidity*) albo do stanu *Zgon* (w przypadku zdarzenia typu *mortality*). Na podstawie danych z badania SERAPHIN w modelu założono, iż 78,9% ryzyka przejścia ze stanu *WHO-FC III* do stanów *WHO-FC IV* oraz *Zgon* przypada na przejście do stanu *WHO-FC IV*, a pozostałe 21,1% na przejście do stanu *Zgon*. Ograniczeniem takiego podejścia jest przyjęcie założenia, że stosunek 78,9%/21,1% jest stały, niezależnie od czasu (wartości w badaniu SERAPHIN raportowano dla całego, 36 miesięcznego okresu obserwacji, podczas gdy, dla poszczególnych krótszych przedziałów czasowych stosunek wystąpienia zdarzeń typu *morbidity* i *mortality* mógł przyjąć odmienną wartość”.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiająca dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Dane przedstawione w analizie umożliwiają dokonanie oceny porównywalnych interwencji, <u>jednak brak jest możliwości zweryfikowania danych dla wnioskowanego schematu MAC+SIL w oparciu o jedyną pełnotekstową publikację Paulido 2013 dot. badania SERAPHIN..</u> W odniesieniu do wskazań rejestracyjnych (EMA:„Opsumit, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii nadciśnienia płucnego (ang. <i>Pulmonary arterial hypertension</i> , PAH) u dorosłych z II lub III klasą czynnościową (ang. <i>Functional Class</i> , FC) według WHO”) wnioskowana interwencja w zaakceptowanym przez MZ projekcie programu lekowego została ograniczona do leczenia skojarzonego z sildenafiliem.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Dane przedstawione w analizie umożliwiają dokonanie oceny modelowanej populacji, <u>jednak brak jest możliwości zweryfikowania danych dla wnioskowanej populacji w oparciu o jedyną pełnotekstową publikację Paulido 2013 dot. badania SERAPHIN.</u> W odniesieniu do wskazań rejestracyjnych populacja docelowa w zaakceptowanym przez MZ projekcie programu lekowego została zawężona do pacjentów z III klasą czynności.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	W modelu wykorzystano dane ograniczone do subpopulacji pacjentów będących w III lub IV klasie czynnościowej według WHO-FC (96% pacjentów było w III a 4% pacjentów w IV klasie WHO-FC). W związku z czym około 4% pacjentów nie odpowiadało kryteriom włączenia do zaakceptowanego przez MZ projektu programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	<u>Interwencja zgodna z wnioskiem to macytentan 10 mg stosowany w skojarzeniu z sildenafilem w dawce 60 mg.</u> Natomiast w analizie ekonomicznej przyjęto dane dotyczące skuteczności dla macytentanu stosowanego <u>w leczeniu skojarzonym jak i w monoterapii</u> , czyli niezgodnie z schematem dawkowania opisanym w zaakceptowanym przez MZ projekcie programu lekowego. Zgodnie z publikacją Paulido 2013, 40% pacjentów było leczonych macytentanem w monoterapii, czyli niezgodnie z kryteriami włączenia. Dostępne dane kliniczne dla badania SERAPHIN, uniemożliwiają ponadto zweryfikowania średniego dawkowania dla sildenafilu. Autorzy badania zamieścili informację, iż specyfika farmakoterapii dodatkowej w badaniu różniła się w poszczególnych krajach.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Jako podstawowy komparator wnioskodawca wybrał terapię iloprostem i sildenafilem, co jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Jednak mając na uwadze opinie ekspertów klinicznych w dziedzinie kardiologii i chorób układu krążenia ([REDACTED], Dr hab. n. med. Marek Gierlotka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, [REDACTED]), wytyczne praktyki klinicznej opisane w rozdziale „3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu” oraz wytyczne AOTM kładące nacisk na istniejącą praktykę kliniczną przy w analizie ekonomicznej <u>należałoby uwzględnić jako dodatkowy komparator ambisentan i bosentan.</u> Dodatkowe uwagi – patrz - Rozdział 3.1.2. „Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy”.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		Zgodnie z Wytycznymi AOTM: „(...) Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (...). Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim. Ich wybór powinien być rzetelnie uzasadniony oraz opatrzone źródłami danych”.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. Wybór uzasadnił ograniczoną jakością dostępnych dowodów klinicznych, zgodnie z którymi nie istnieje możliwość udowodnienia różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	NIE	Wnioskodawca uwzględnił tylko perspektywę płatnika. Zgodnie z informacją uzyskaną od ekspertów klinicznych ([REDAKTOWANE], Dr hab. n. med. Marek Gierlotka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, [REDAKTOWANE], Prof. dr hab. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii) część pacjentów stosujących bosentan i ambrisentan ponosi dodatkowe koszty zakupu sildenafilu. W związku z powyższym należałoby uwzględnić perspektywę pacjenta. Wnioskodawca nie zidentyfikował „(...) bezpośrednich kosztów związanych z leczeniem chorych w ramach programu leczenia dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP) mających charakter różniący dla porównywanych schematów terapeutycznych z perspektywy pacjenta (...)”
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	W analizie klinicznej nie przedstawiono dowodów potwierdzających przyjęte założenie o „braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną”
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Obliczenia przeprowadzono w 20 letnim horyzoncie. Dane na temat przeżycia w modelu wskazują, że po 20 latach 95,91% pacjentów znajdzie się w stanie zgon. Przeżycie pacjenta wyznaczono w oparciu o dane z badania SERAPHIN, zgodnie z którym wiek początkowy pacjentów wynosi 45,5 lat. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia w 3 letnim horyzoncie czasowym, zgodnym z horyzontem badania SERAPHIN. W przypadku analizy minimalizacji kosztów bardziej zasadne wydaje się przyjęcie horyzontu czasowego zgodnego z horyzontem badania klinicznego.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	NIE	Przedstawiono wyszukiwanie jedynie dla bazy PUBMED
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Dodatkowe uwagi przedstawiono w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Dodatkowo model wnioskodawcy sprawdzono poprzez weryfikację formuł w arkuszu MS Excel. Nie odnaleziono błędów w danych wejściowych modelu wnioskodawcy oraz błędów w skoroszybie kalkulacyjnym.

Uwagi

Szacując koszt iloprostu należy podkreślić, że pacjent zgodnie z zapisami programu lekowego zużywa od jednej czwartej do połowy rozliczanej dawki. Dawka na jedną inhalację iloprostem zgodnie z opisem aktualnego programu lekowego dla TNP wynosi od 2,5 µg do 5 µg, natomiast zgodnie z informacją zawartą w CHPL Ventavis, po wprowadzeniu do inhalatora ampułki zawierającej 10 µg leku, niezależnie od wielkości podanej w inhalacji dawki, należy wyrzucić roztwór Ventavis niewykorzystany w trakcie jednej inhalacji, oznacza to że bezwzględnie na podaną dawkę pacjent zużywa za każdym razem 10 µg leku.

Interpretacja Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) nie daje jednoznacznej odpowiedzi czy NFZ powinien płacić za wydaną pacjentowi do domu ilość leku czy powinien płacić tylko za ilość leku wynikającą ze schematu dawkowania, nie rozliczając niewykorzystanej części leku tak jak ma to miejsce w przypadku leku podanego na oddziale.

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, że średnia dzienna dawka dla ambrisentanu, bosentanu, iloprostu podawanego w skojarzeniu z sildenafilem, iloprost w monoterapii i treprostynilu wynosi odpowiednio 7,06 mg, 220,87 mg, 0,09134 mg + 75 mg, 0,06259 mg i 2,74 mg. W przypadku iloprostu i sildenafilu doszło do przekroczenia maksymalnej dziennej dawki przewidzianej w ramach programu lekowego TNP. Oznacza to że pacjent przyjmuje dziennie średnio 9 inhalacji iloprostu, a rozliczane są pełne ampułki leku bez względu na podaną dawkę podczas inhalacji.

Nie przedstawiono dodatkowych obliczeń z wykorzystaniem uzyskanej od NFZ średniej dawki iloprostu, ze względu na fakt iż jest ona niezgodna z zapisami programu lekowego.

Ograniczenia:

Ze względu na drogę podania treptostynilu (tzn infuzję podskórną) wydaje się, że rozliczenie kosztów podania na początku terapii w formie – „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” jest nie wystarczające.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej (prawdopodobieństwa przejść ze stanu WHO-FC III do stanów WHO-FC IV i zgon) dla subpopulacji pacjentów będących w III lub IV klasie WHO-FC zostały zaczerpnięte z

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

nieopublikowanego źródła: Global Value Dossier for OPSUMIT® (macitentan) in Pulmonary Arterial Hypertension.

Wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej dla populacji niezgodnej z kryteriami włączenia do zaakceptowanego przez MZ programu lekowego - nie ograniczono interwencji tylko do terapii skojarzonej z sildenafiliem;

Należy jednak podkreślić że ze względu na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztu, przyjęcie danych niezgodnych z kryteriami włączenia do zaakceptowanego programu lekowego nie wpływa na różnice kosztów między wnioskowaną a opcjonalną technologią.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania MAC+SIL z ILO+SIL w 20-letnim horyzoncie czasowym.

Efekt zdrowotny	MAC+SIL	ILO+SIL
	Zyskane lata życia (LYG)	4,32
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	2,51	2,51

Tabela 32. Zestawienie kosztów dla porównania MAC+SIL z ILO+SIL w 20-letnim horyzoncie czasowym, bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS. Wyniki z perspektywy NFZ.

Kategoria kosztów	MAC+SIL	ILO+SIL
Koszt macytentanu (z RSS)		0,0
Koszt iloprostu	0,0	508 729,88
Koszt sildenafilu	76 210,95	76 210,95
Koszt podania leku i diagnostyki w programie lekowym III FC WHO	20 167,50	20 167,50
Koszt treprostynilu	443 735,93	443 735,93
Koszt podania leku i diagnostyki w programie lekowym IV FC WHO	5 591,65	5 591,65
Łączne koszty (z RSS)		1 054 435,92

Tabela 33. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania MAC+SIL z ILO+SIL w 20-letnim horyzoncie czasowym, bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS. Wyniki z perspektywy NFZ.

Parametr	MAC+SIL	ILO+SIL
Koszt całkowity (z RSS)		1 054 435,92
Koszt inkrementalny (z RSS)		

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 20 letnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania macytentanu w skojarzeniu z sildenafiliem a iloprostem podawanym w skojarzeniu z sildenafiliem z perspektywy NFZ wyniesie: [redacted] odpowiednio bez i z uwzględnieniem RSS. Macytentan + sildenafil okazał się terapią tańszą w porównaniu do iloprostu stosowanego w skojarzeniu z sildenafiliem.

Należy jednak mieć na uwadze, że w analizie klinicznej nie przedstawiono badań RCT potwierdzających przyjęte założenie o „braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną”.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena zbytu netto dla preparatu Opsumit (30 tabl. powł. a 10 mg) EAN: 7640111931133 przedstawiona we wniosku refundacyjnym wynosi [redacted] PLN. Cena progowa produktu leczniczego Opsumit liczona w oparciu o § 5 ust. 4 i 6 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (...), jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Tabela 34. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Opsumit

	Progowa cena zbytu netto
Cena zbytu netto preparatu Opsumit® dla której różnica kosztów MAC+SIL vs ILO+SIL jest równa 0 PLN [na podstawie § 5 ust. 4 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań]	[redacted]
Cena zbytu netto preparatu Opsumit® dla której CUR MAC+SIL nie jest wyższy od CUR ILO+SIL [na podstawie § 5 ust. 6 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań]	[redacted]

Ze względu na rodzaj RSS wyniki analizy progowej nie różnią w przypadku uwzględnienia i nie uwzględnienia RSS.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W Tabeli 35 przedstawiono parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności (tzn z interwencji tańszej MAC+SIL w porównaniu do ILO+SIL staje się interwencją droższą).

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości: MAC+SIL vs ILO+SIL bez uwzględnienia RSS – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów	Różnica kosztów: zmiana % w stosunku do analizy podstawowej
Ilość podań iloprostu / dzień	6	[redacted]	[redacted]
Ilość podań iloprostu / dzień	6,5	[redacted]	[redacted]
Ilość podań iloprostu / dzień + krzywa przeżycia	6/ wykładnicza	[redacted]	[redacted]

Do zmiany wnioskowania doszło tylko w wariancie bez uwzględnienia RSS dla Opsumitu, przy założeniu od 6 do 6,5 inhalacji iloprostu na dzień.

Parametry, których zmiana powoduje wzrost różnicy kosztów $\geq 30\%$ w stosunku do wyników w scenariuszu podstawowym bez zmiany wnioskowania (wyniki analizy wrażliwości: MAC+SIL vs ILO+SIL bez uwzględnieniem RSS) to:

- Ilość podań iloprostu na dzień przyjęta na poziomie 7;
- Horyzont czasowy analizy wynoszący 3 lata;

Parametry, których zmiana powoduje wzrost różnicy kosztów $\geq 30\%$ w stosunku do wyników w scenariuszu podstawowym bez zmiany wnioskowania (wyniki analizy wrażliwości: MAC+SIL vs ILO+SIL z uwzględnieniem RSS):

- Ilość podań iloprostu na dzień przyjęta na poziomie 6;
- Ilość podań iloprostu na dzień przyjęta na poziomie 6,5;
- Ilość podań iloprostu na dzień przyjęta na poziomie 7;
- Horyzont czasowy analizy wynoszący 3 lata;
- 6 podań iloprostu / dzień oraz krzywa przeżycia log-logistyczna;

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Największy wzrost różnicy kosztów zaobserwowano przy zmniejszeniu ilości podań iloprostu (6; 6,5) oraz zmniejszeniu horyzontu czasowego analizy do 3 lat.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Zmiana głównego parametru wpływającego na cenę komparatora (tzn. ilość inhalacji iloprostu na dzień) wpływała na znaczne wahania różnicy kosztów między terapią macytentanem a iloprostem (od [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w wariancie bez RSS i z RSS).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W analizie ekonomicznej wnioskodawca nie uwzględnił jako dodatkowy komparator ambrisentanu i bosentanu.

Założenia:

Mając na uwadze rekomendacje praktyki klinicznej opisane w rozdziale „3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu”, uwagi zawarte w rozdziałach „3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy” oraz opinie ekspertów w dziedzinie kardiologii i chorób układu krążenia ([redacted], Dr hab. n. med. Marek Gierlotka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, [redacted]) jako dodatkowy komparator uwzględniono ambrisentan i bosentan;

Do obliczeń wykorzystano model wnioskodawcy;

Dla ambrisentanu i bosentanu ustalono dawkowanie zgodne z DDD według WHO;

Cenę ambrisentanu, bosentanu obliczono na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r., natomiast cenę z uwzględnieniem RSS obliczono na podstawie komunikatu DGL styczeń–październik 2014;

Na podstawie danych z komunikatu DGL styczeń–październik 2014 przyjęto że bosentan nie posiada RSS i wykorzystano jedynie cenę przedstawioną w obwieszczeniu MZ.

Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania MAC+SIL z Ambrisentan/Bosentan+SIL w 20-letnim horyzoncie czasowym, bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS. Wyniki z perspektywy NFZ

Parametr	MAC+SIL vs Ambrisentan+SIL	MAC+SIL vs Bosentan+SIL
Koszt inkrementalny (z RSS)	[redacted]	[redacted]

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 20 letnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem a ambrisentanem podawanym w skojarzeniu z sildenafilem z perspektywy NFZ wyniesie: [redacted] odpowiednio bez i z uwzględnieniem RSS. Macytentan + sildenafil w porównaniu do ambrisentanu stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem okazał się terapią tańszą bez uwzględnienia RSS oraz droższą z uwzględnieniem RSS.

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 20 letnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem a bosentanem podawanym w skojarzeniu z sildenafilem z perspektywy NFZ wyniesie: [redacted] odpowiednio bez i z uwzględnieniem RSS. Macytentan + sildenafil w porównaniu do bosentanu stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem okazał się terapią droższą.

Tabela 37. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Opsumit. Wyniki bez RSS oraz w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS

	Progowa cena zbytu netto	
	Cena zbytu netto preparatu Opsumit vs Ambrisentan+SIL	Cena zbytu netto preparatu Opsumit vs Bosentan + SIL
Cena zbytu netto preparatu Opsumit dla której różnica kosztów MAC+SIL vs komparator jest równa 0 PLN [§ 5 ust. 4 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań (...)]	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto preparatu Opsumit dla której CUR MAC+SIL nie jest	[redacted]	[redacted]

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

wyższy od CUR komparatora [§ 5 ust. 6 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań (...)]		
--	--	--

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego produktu leczniczego Opsumit (macytentan), stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II rzucie leczenia będących w III klasie czynnościowej wg WHO.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy (18 lat i więcej) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym po nieskutecznym leczeniu I rzutu, będący w III klasie czynnościowej (FC) według WHO.

Do leczenia II rzutu macytentanem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym:

- po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub,
- będący w III klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby.

Wnioskodawca przedstawił **oszacowanie docelowej liczebności** populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (leczenie macytentanem w skojarzeniu z sildenafilem), przeprowadzone na podstawie odsetka pacjentów z III klasą czynnościową oraz odsetka pacjentów, u których terapia pierwszego rzutu okazała się nieskuteczna (oszacowanej na podstawie prognozowanej liczby pacjentów leczonych w ramach II rzutu w stosunku do liczby pacjentów leczonych w I i II rzucie w Programie Lekowym w latach 2015-2017).

Wielkość badanej populacji oraz aktualne udziały w rynku uwzględnionych schematów leczenia oszacowano na podstawie danych zawartych w corocznych prezentacjach Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego opracowanej przez ██████████ (dane o liczbie pacjentów objętych PL oraz dane o zużyciu poszczególnych leków stosowanych w ramach PL).

Wykazano, iż liczebność populacji chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w klasie czynnościowej II-III według WHO, szacuje się na 731 - 1144 pacjentów. Natomiast liczba osób dorosłych z TNP w III FC, u których leczenie I rzutu jest nieskuteczne: 174 – 249.

Szacowana liczba pacjentów leczonych terapią skojarzoną macytentan + sildenafil w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 22 (20-25) w 2016 roku oraz 45 (40;50) pacjentów w 2017 r.

W tabeli (Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej) poniżej przedstawiono etapy kalkulacji liczebności populacji docelowej wraz z informacją dotyczącą głównych założeń i źródeł danych, na podstawie których wnioskodawca dokonał oszacowania.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Horyzont czasowy

Dwuletni horyzont czasowy (lata 2016–2017).

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym oraz nowym. **Scenariusz istniejący** zakłada brak refundacji produktu leczniczego Opsumit (macytentan) stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, będących w III klasie czynnościowej wg WHO, w ramach programu lekowego.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Scenariusz nowy (lata 2016-2017) odpowiada sytuacji, w której macytentan (od stycznia 2016 r.) w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, będących w III klasie czynnościowej wg WHO, uzyskuje refundację w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego macytentanem w terapii skojarzonej (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Wprowadzenie refundacji macytentanu będzie się wiązało z utworzeniem nowej grupy limitowej.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: **najbardziej prawdopodobny**, **minimalny** oraz **maksymalny**, które są zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej.

W scenariuszu **minimalnym** wykorzystano dane dotyczące populacji chorych na TNP oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych z założeniem minimalnego odsetka pacjentów w III FC (60% - opinia eksperta medycznego [REDACTED]). Do oszacowania populacji do scenariusza **maksymalnego** wykorzystano również populację z TNP oszacowaną na podstawie danych epidemiologicznych oraz maksymalną wartość odsetka pacjentów w III FC (76% - na podstawie opinii eksperta zawartej w ankiecie dołączonej do analizy) – Stawowczyk E. i wsp. 2012.

Ponadto w scenariuszu minimalnym założono, że 20 pacjentów w 1 roku refundacji oraz 40 w 2 roku refundacji przejdzie na terapię skojarzoną MAC+SIL, zaś w scenariuszu maksymalnym odpowiednio 25 oraz 50 pacjentów (wartości skrajne dostarczonych prognoz firmy zlecającej).

Komparatorem wybranym przez wnioskodawcę w scenariuszu nowym są produkty finansowane w ramach leczenia II rzutu w Programie Lekowym: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”: bosentan, iloprost, treprostinil, ambrisentan, iloprost + sildenafil.

W analizie założono, iż terapia skojarzona MAC+SIL przejmie udziały dotychczas stosowanym interwencjom II rzutu leczenia TNP w ramach PL, a przejęcie będzie się odbywało proporcjonalnie do całego rynku terapii stosowanych obecnie.

Bieżące udziały w rynku leków finansowanych z budżetu NFZ w rozpatrywanej populacji docelowej oszacowano na podstawie liczby pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach leczenia II rzutu w ww. Programie Lekowym: raportowanych w corocznych prezentacjach [REDACTED].

Tabela 38. Udziały leków stosowanych w populacji docelowej – stan aktualny, scenariusz nowy

Schemat leczenia	Stan aktualny	Scenariusz nowy	
	2015	2016	2017
macytentan + sildenafil	0%	10%	18%
bosentan	18%	16%	15%
iloprost	7%	6%	5%
treprostinil	32%	29%	26%
ambrisentan	4%	4%	3%
iloprost + sildenafil	39%	35%	32%

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty macytentanu.
- Koszty substancji czynnych stosowanych w programie w ramach II rzutu leczenia nadciśnienia płucnego: iloprost, ambrisentan, bosentan, treprostinil, iloprost + sildenafil.
- Koszty podania leków.
- Koszty diagnostyki i monitorowania.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Tabela 39. Zestawienie miesięcznych oraz rocznych kosztów przypadających na pacjenta z TNP leczonego w ramach II rzutu w PL

Substancja czynna	Koszty Leków	Podanie	Diag. i monit.	Łącznie/pacjenta/miesiąc [PLN]
macytentan + sildenafil bez RSS		104,00	468,00	
macytentan + sildenafil z RSS				
bosentan	5 435,00			6 007,00
iloprost	14 231,18			14 803,18
treprostinil	44 770,32			45 342,32
ambrisentan	9 413,33			9 985,33
iloprost + sildenafil	16 363,10			16 935,10

Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy nie przedstawiono ograniczeń.

Ograniczenia według AOTM:

1. W analizie nie uwzględniono alternatywnego rzeczywistego kosztu komparatora (treprostinilu) za mg leku, który oszacowano na podstawie danych DGL „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń – październik 2014)”.
2. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów ([redacted]), Dr hab. med. Marek Gierlotka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, [redacted]), wskazujące na odmienny mechanizm działania oraz fakt stosowania treprostinilu u najcięższych chorych, założenie wnioskodawcy dotyczące przejęcia części udziałów treprostinilu w rynku przez terapię skojarzoną macytentan + sildenafil staje się niezasadne.
3. Odrębny program lekowy dla leku Opsumit nie wyklucza możliwości kontynuowania leczenia TNP w ramach istniejącego programu wielolekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. W konsekwencji w oszacowaniu populacji docelowej oraz kosztów związanych z leczeniem pacjentów z TNP, Wnioskodawca nie uwzględnił możliwości włączenia pacjentów nieskutecznie leczonych macytentanem do istniejącego programu wielolekowego. Dodatkowo Wnioskodawca w założeniach do analizy nie uwzględnił, że istniejący program wielolekowy nie wyklucza możliwości ponownego włączenia pacjentów do programu, uprzednio bezskutecznie leczonych jednym z preparatów w ramach terapii II rzutu. Możliwość leczenia pacjentów w ramach dwóch programów lekowych oraz możliwość ponownego leczenia pacjentów w obrębie istniejącego programu wielolekowego znacząco zwiększa obciążenia dla płatnika oraz potencjalnie wyklucza możliwość przejęcia przez macytentan udziałów leków z innych grup.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	W oszacowaniu liczebności populacji w której wnioskowana technologia ma być stosowana posłużono się wielkością populacji chorych stosujących poszczególne leki w ramach leczenia II rzutu w Programie Lekowym: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		<p>(TNP) (ICD-10 I27, I27.0) raportowanych w corocznych prezentacjach Prof. Marcina Kurzyny.</p> <p>Na tej podstawie oszacowano wielkość udziałów poszczególnych terapii w II rzucie leczenia TNP w III klasie czynnościowej wg WHO w ramach PL.</p> <p>Wielkość populacji oraz udziałów schematu MAC+SIL w II rzucie leczenia TNP w III klasie czynnościowej wg WHO w ramach PL oszacowano na podstawie prognozy sprzedaży firmy zlecającej.</p> <p>Powyższe założenia zostały dobrze uzasadnione.</p> <p>Jednak powołując się na aktualne dane NFZ oszacowano alternatywną liczbę populacji pacjentów w II rzucie leczenia w ramach PL będących w III FC. Obliczenia wykonano przy założeniach metodologicznych dotyczących wariantu podstawowego w modelu wnioskodawcy. Liczebność populacji pacjentów w II rzucie leczenia w ramach PL będących w III FC w latach 2016-2017 wyniosła od 326-367 chorych. Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) wyniesie od 22-45 pacjentów.</p>
<p>Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?</p>	TAK	Dwuletni horyzont czasowy (lata 2016–2017).
<p>Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?</p>	NIE	<p>Założenia zawarte w analizie są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.</p> <p>W analizie nie uwzględniono jednak alternatywnego rzeczywistego kosztu komparatora (treprostinilu) za mg leku, który oszacowano na podstawie danych DGL „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - październik 2014)”</p> <p>Wnioskodawca w projekcie uzgodnionego programu lekowego zakłada finansowanie sildenafilu w ramach istniejącego programu lekowego "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)": „Finansowanie sildenafilu w zakresie terapii skojarzonej z macytentanem odbywa się w ramach odpowiedniego programu lekowego dotyczącego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego”.</p> <p>Jednakże w ramach istniejącego programu lekowego "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)" wśród leków stosowanych w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego po nieskutecznym leczeniu I rzutu terapia skojarzona z udziałem sildenafilu (za wyjątkiem terapii sildenafil+ iloprost) nie jest finansowana.</p> <p>Opinie ekspertów ([REDACTED], Dr hab. med. Marek Gierlotka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze, [REDACTED], Prof. dr hab. med. Piotr Podolec – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II) wskazują na samofinansowanie generycznego sildenafilu przez pacjentów. W związku z tym należałoby rozważyć przeprowadzenie BIA dodoatkowo z perspektywy pacjenta z uwzględnieniem kosztu sildenafilu, jaki w rzeczywistości ponosi pacjent.</p> <p>Jednocześnie należy podkreślić, że od dnia 1 marca 2015</p>

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		roku zaczął obowiązywać program lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem i epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, w którym istnieje możliwość finansowania sildenafilu z inną substancją czynną m.in. u pacjentów z III klasą czynnościową wg WHO lub u których monoterapia jakąkolwiek substancją czynną zastosowaną w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP okazała się nieskuteczna.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	<p>Wnioskodawca oszacował, że wielkość refundacji produktu leczniczego Opsumit osiągnie 18% popytu rynkowego wśród pacjentów w II rzucie leczenia w ramach PL będących w III FC.</p> <p>Brak uzasadnienia dotyczącego tego podejścia w analizie wnioskodawcy.</p> <p>Prognozę udziałów w rynku leków aktualnie stosowanych w II rzucie leczenia w ramach PL na lata 2014-2017 założono na stałym poziomie z 2013 r. (na podstawie liczby pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach leczenia II rzutu w Programie Lekowym: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) raportowanych w corocznych prezentacjach [REDACTED]).</p> <p>Ponadto w analizie wnioskodawcy założono: „Przejęcie udziałów pozostałych substancji stosowanych w populacji docelowej przyjęto proporcjonalnie do poziomu ich dotychczasowych udziałów w rynku”.</p> <p>Biorąc pod uwagę opinię ekspertów ([REDACTED], Dr hab. med. Marek Gierlotka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii, [REDACTED]) wskazującą na odmienny mechanizm działania oraz fakt stosowania treprostinilu u najcięższych chorych, założenie wnioskodawcy dotyczące przejęcia części udziałów treprostinilu i iloprostu w rynku przez terapię skojarzoną macytentan + sildenafil staje się niezasadne.</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparator dla terapii macytentan + sildenafil przyjęto tylko iloprost + sildenafil.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów uczestnicząca w programie lekowym na podstawie danych NFZ: 732 (2013) i 779 (2014) – liczebność chorych raportowana przez NFZ prawdopodobnie uwzględnia wszystkich pacjentów objętych leczeniem w danym roku, w tym pacjentów wielokrotnie leczonych różnymi substancjami w obrębie jednego programu. Liczba pacjentów uczestnicząca w programie lekowym według wnioskodawcy: 696 (603-764) w 2016 roku oraz 784 (754;955) pacjentów w 2017 r. Liczba pacjentów według wnioskodawcy w II rzucie leczenia: 237 (206-260) w 2016 roku oraz 267 (257;326) pacjentów w 2017 r. <p><u>Wartość refundacji</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Łączny koszt refundacji leków bosentan, iloprost, treprostinil, ambrisentan, iloprost + sildenafil w scenariuszu aktualnym wg oszacowań wnioskodawcy: od 63 076 086 zł (2016) do 71 044 272 zł (2017). Łączny koszt refundacji leków bosentan, iloprost, treprostinil, ambrisentan, sildenafil na podstawie danych NFZ: 69 342 388,67 zł (2013) i 71 711 320,53 zł (2014).

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK/NIE	W niniejszej analizie wnioskuje się o utworzenie nowej grupy limitowej. W analizie klinicznej nie wykazano dodatkowego efektu zdrowotnego (art 15 pkt 3 ust 1) dla terapii macytentan+sildenafil w porównaniu z terapią iloprost+sildenafil. W związku z powyższym należy rozważyć włączenie macytentanu do wspólnej grupy limitowej leków z grupy antagonistów receptora endoteliny.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	Nie dotyczy
Czy stwierdzono inne błędy w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie oszacowano alternatywnego rzeczywistego kosztu komparatora (treprostinilu) za mg leku, który wyliczono na podstawie danych DGL „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - październik 2014)”.
Czy stwierdzono błędy w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Nie dotyczy

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów												
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek *	1. Łączna liczba osób dorosłych z TNP w II-III FC (zgodna z ChPL Opsumit): 914-1144 (2016-2017) 2. Łączna liczba osób dorosłych z TNP w III klasie czynnościowej: 680-850 (2016-2017) 3. Średnia wielkość populacji uczestnicząca w programie lekowym – II rzut leczenia: 237-267 (2016-2017)												
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba osób dorosłych z TNP w III FC, u których leczenie I rzutu jest nieskuteczne)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Rok</th> <th>Wariant minimalny</th> <th>Wariant prawdopodobny</th> <th>Wariant maksymalny</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2016</td> <td>191</td> <td>221</td> <td>242</td> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>239</td> <td>249</td> <td>303</td> </tr> </tbody> </table>	Rok	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny	2016	191	221	242	2017	239	249	303
Rok	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny										
2016	191	221	242										
2017	239	249	303										
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	4. Wielkość populacji uczestnicząca w programie lekowym na podstawie danych NFZ: 732 (2013) i 779 (2014) – liczebność uwzględnia wszystkich pacjentów objętych leczeniem w danym roku, w tym pacjentów wielokrotnie leczonych różnymi substancjami w obrębie jednego programu. 5. Liczba pacjentów z TNP >18 r.ż. (w oparciu o opinie ekspertów): 667 (na dzień 1.10.2014). 6. Liczba pacjentów stosująca macytentan w ramach przedłużonej												

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Populacja	Roczna liczba pacjentów			
	fazy badania SERAPHIN na podstawie danych od firmy zlecającej: 15.			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok	wartość średnia	wartość minimalna	wartość maksymalna
	2016	0	0	0
	2017	0	0	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
	2016	20	22	25
	2017	40	45	50

*Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Opsumit, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii nadciśnienia płucnego (ang. Pulmonary arterial hypertension, PAH) u dorosłych z II lub III klasą czynnościową (ang. Functional Class, FC) według WHO.

Obecnie Opsumit nie jest refundowany, a więc wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów u których wnioskowana technologia będzie stosowana na podstawie prognozy sprzedaży macytentanu (dane od firmy zlecającej) oraz założenia odbierania udziałów w scenariuszu nowym na podstawie dotychczasowych udziałów w rynku poszczególnych terapii II rzutu. Przedstawiona przez Wnioskodawcę prognozowana liczba pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III leczonych macytentanem w skojarzeniu z sildenafilem w ramach programu lekowego w latach 2016-2017 wynosi 22-45 pacjentów (wartości skrajne 20-50).

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego, zakładającego brak objęcia refundacją produktu leczniczego Opsumit w ramach wnioskowanego programu lekowego w latach 2016-2017. W scenariuszu nowym przedstawiono sytuację w której oprócz technologii stosowanych obecnie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego finansowany będzie również lek Opsumit w ramach programu lekowego.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący z perspektywy płatnika bez RSS [zł]

Wydatki NFZ [PLN]	Stan aktualny (rok 2015)	Scenariusz istniejący	
		2016	2017
Scenariusz najbardziej prawdopodobny			
Całkowite wydatki	56 001 595	63 076 086	71 044 272
macytentan + sildenafil	0	0	0
Koszt macytentanu (leku Opsumit)	0	0	0
Koszt sildenafilu	0	0	0
Koszt związany z podaniem leków	0	0	0
Koszty diag. i monit.	0	0	0
Koszt pozostałych terapii	56 001 595	63 076 086	71 044 272
koszty leków:	54 656 922	61 561 545	69 338 405
bosentan	2 369 672	2 669 024	3 006 193
iloprost	2 275 100	2 562 506	2 886 219
treprostinil	33 834 570	38 108 776	42 922 928
ambrisentan	957 654	1 078 631	1 214 890
iloprost + sildenafil	15 219 926	17 142 608	19 308 175
koszt podania leków	244 486	275 371	310 158
koszt diagnostyki i monitorowania	1 100 187	1 239 170	1 395 710

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Produkt leczniczy Opsumit nie jest obecnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącego programu lekowego. W scenariuszu istniejącym, prognozowane wydatki zarówno z perspektywy płatnika publicznego związane ze stosowaniem leku Opsumit wynoszą 0zł zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS.

Poniższe zestawienie tabelaryczne przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza nowego, zakładającego objęcie refundacją preparatu Opsumit (macytentan) w ramach programu lekowego: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego mcytentanem w terapii skojarzonej (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)".

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy z perspektywy płatnika bez RSS (z uwzględnieniem RSS) [zł]

Wydatki NFZ [PLN]	Scenariusz nowy	
	2016	2017
Scenariusz najbardziej prawdopodobny		
Całkowite wydatki		
macytentan + sildenafil		
Koszt macytentanu (leku Opsumit)		
Koszt sildenafilu	570 644	1 167 226
Koszt związany z podaniem leków	27 456	56 160
Koszty diag. i monit.	123 552	252 720
Koszt pozostałych terapii	56 787 055	58 180 346
koszty leków:	55 423 522	56 783 358
bosentan	2 402 908	2 461 864
iloprost	2 307 010	2 363 614
treprostinil	34 309 123	35 150 909
ambrisentan	971 085	994 911
iloprost + sildenafil	15 433 396	15 812 060
koszt podania leków	247 915	253 998
koszt diagnostyki i monitorowania	1 115 618	1 142 990

W scenariuszu nowym, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2016-2017), prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii macytentan w skojarzeniu z sildenafiliem w rozważanej populacji docelowej wyniosą:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym:
 - z perspektywy płatnika: (bez RSS)
 - z perspektywy płatnika: (z RSS)

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z uwzględnieniem RSS) [zł]

Wydatki NFZ [PLN]	Wydatki inkrementalne	
	2016	2017
Scenariusz najbardziej prawdopodobny		
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne		
macytentan + sildenafil		
Koszt macytentanu (leku Opsumit)		
Koszt sildenafilu	570 644	1 167 226
Koszt związany z podaniem leków	27 456	56 160
Koszty diag. i monit.	123 552	252 720
Koszt pozostałych terapii	-6 289 031	-12 863 927

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Wydatki NFZ [PLN]	Wydatki inkrementalne	
	2016	2017
koszty leków:	-6 138 023	-12 555 047
bosentan	-266 116	-544 329
iloprost	-255 496	-522 605
treprostinil	-3 799 653	-7 772 018
ambrisentan	-107 545	-219 979
iloprost + sildenafil	-1 709 212	-3 496 115
koszt podania leków	-27 456	-56 160
koszt diagnostyki i monitorowania	-123 552	-252 720
Scenariusz minimalny		
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne		
macytentan + sildenafil		
Koszt macytentanu (leku Opsumit)		
Koszt sildenafilu	518 767	1 037 534
Koszt związany z podaniem leków	24 960	49 920
Koszty diag. i monit.	112 320	224 640
Koszt pozostałych terapii	-5 717 301	-11 434 601
koszty leków:	-5 580 021	-11 160 041
bosentan	-241 924	-483 848
iloprost	-232 269	-464 538
treprostinil	-3 454 230	-6 908 461
ambrisentan	-97 769	-195 537
iloprost + sildenafil	-1 553 829	-3 107 658
koszt podania leków	-24 960	-49 920
koszt diagnostyki i monitorowania	-112 320	-224 640
Scenariusz maksymalny		
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne		
macytentan + sildenafil		
Koszt macytentanu (leku Opsumit)		
Koszt sildenafilu	648 459	1 296 918
Koszt związany z podaniem leków	31 200	62 400
Koszty diag. i monit.	140 400	280 800
Koszt pozostałych terapii	-7 146 626	-14 293 252
koszty leków:	-6 975 026	-13 950 052
bosentan	-302 405	-604 810
iloprost	-290 336	-580 672
treprostinil	-4 317 788	-8 635 576
ambrisentan	-122 211	-244 421
iloprost + sildenafil	-1 942 286	-3 884 572
koszt podania leków	-31 200	-62 400
koszt diagnostyki i monitorowania	-140 400	-280 800

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Opsumit w ramach programu lekowego: "Leczenie

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

tętniczego nadciśnienia płucnego macytentanem w terapii skojarzonej (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2016-2017), wiązać się będzie z oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym:
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (bez RSS)
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (z RSS)
- w wariancie minimalnym:
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (bez RSS)
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (z RSS)
- w wariancie maksymalnym:
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (bez RSS)
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (z RSS).

Zmniejszenie kosztów całkowitych z perspektywy NFZ w wariancie z lub bez RSS we wszystkich analizowanych scenariuszu pomiędzy rokiem 2015 a 2017 r. ([redacted]) głównie wynika z mniejszego udziału pacjentów przyjmujących treprostinil (na rzecz wnioskowanej terapii), który jednocześnie generuje największy roczny koszt spośród leków stosowanych w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji dokonano weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań wykorzystując przekazane przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów powyżej 18 roku życia leczonych lekami: iloprost, ambrisentan, bosentan, treprostinil, sildenafil w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w 2014 r. (**łącznie 779 pacjentów**). Z uwagi na fakt, że liczebność chorych raportowana przez NFZ uwzględnia wszystkich pacjentów objętych leczeniem w danym roku (tj. wielokrotnie leczonych różnymi substancjami w obrębie jednego programu oraz kontynuujących leczenie z roku poprzedniego i rozpoczynających leczenie w danym roku [w tym takich którzy nie ukończyli leczenia w danym roku]) alternatywne oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych NFZ, należy uznać za **wariant maksymalny analizy**.

Ponadto wykorzystując przekazane przez NFZ dane zweryfikowano liczbę pacjentów stosujących poszczególne leki w II rzucie leczenia w ramach istniejącego programu wielolekowego. Przyjęto, że w ramach istniejącego programu leczenia TNP w 2014 roku łącznie **115 pacjentów otrzymywało treprostinil, 66 pacjentów otrzymywało iloprost + sildenafil oraz 40 iloprost**. W przypadku pozostałych preparatów stosowanych w II rzucie leczenia TNP, dane dotyczące liczebności populacji przedstawione przez wnioskodawcę były zbieżne z danymi NFZ.

Jednocześnie, przyjęto alternatywny rzeczywisty koszt komparatora (treprostinilu) za mg leku, który oszacowano na podstawie danych DGL „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - październik 2014)”.

Dodatkowo biorąc pod uwagę opinie ekspertów ([redacted])

[redacted], Dr hab. med. Marek Gierlotka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, [redacted]

[redacted]), wskazujące na odmienny mechanizm działania oraz fakt stosowania treprostinilu u najcięższych chorych, założono, że terapia skojarzona macytentan + sildenafil nie przejmie udziałów treprostinilu w rynku leków stosowanych w II rzucie leczenia TNP w ramach obowiązującego PL, tym samym liczba pacjentów przyjmujących treprostinil będzie na stałym poziomie w latach 2016-2017.

Oszacowanie alternatywnej liczby populacji wykonano przy założeniach metodologicznych dotyczących wariantu podstawowego w modelu wnioskodawcy. Liczebność populacji leczonej substancjami iloprost, ambrisentan, bosentan, treprostinil, iloprost + sildenafil w ramach II rzutu leczenia nadciśnienia płucnego w latach 2016-2017 wyniosła od 304-322 chorych. Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) wyniesie od 22 do 45 pacjentów. W

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

poniższej tabeli przedstawiono liczbę chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego, oraz udziały leków stosowanych w populacji docelowej w oparciu o dane przesłane przez NFZ.

Tabela 45. Oszacowanie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego wraz z udziałami leków stosowanych w populacji docelowej – obliczenia własne AOTM na podstawie danych NFZ

Substancja	Pacjenci, u których wnioskowana technologia oraz leki stosowane w II rzucie leczenia TNP w PL będą stosowane w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)		Udziały leków stosowanych w populacji docelowej	
	2016	2017	2016	2017
macytentan + sildenafil	22	45	7%	12%
bosentan	47	47	14%	13%
iloprost	42	42	13%	12%
treprostynil	136	153	42%	42%
ambrisentan	11	11	3%	3%
iloprost + sildenafil	69	69	21%	19%
Łącznie zużycie leków	326	367	100%	100%

Zaktualizowano obliczenia analizy wpływu na budżet, wykorzystując uśrednioną cenę dla preparatu Remodulin (treprostynil) obliczoną na podstawie danych komunikatu DGL za okres od stycznia do października 2014. Na podstawie danych przedstawionych przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet (na podstawie obwieszczenia MZ), stwierdzono, że w Polsce refundowane są trzy produkty stanowiące technologię alternatywną dla preparatu Veletri: Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml; Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml; Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, natomiast koszt/mg stosowania preparatów równy jest cenie hurtowej brutto/mg z obwieszczenia MZ.

Tabela 46. Ceny refundowanych preparatu Remodulin na podstawie obwieszczenia MZ oraz komunikatu NFZ (za okres styczeń – październik 2014)

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto	Kod EAN	Liczba opakowań	Wartość refundacji	mg	mg w op.	Koszt ref./mg	Cena /j.m zgodna z obwieszczeniem MZ
Remodulin , roztwór do infuzji, 1 mg/ml	13324,5	5909990046805	71,00	486 407	20	1420	342,540	666,225
Remodulin , roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	33311,25	5909990046850	491,67	8 177 323	50	24583,5	332,634	666,225
Remodulin , roztwór do infuzji, 5 mg/ml	66622,5	5909990046867	334,45	11 147 408	100	33445	333,306	666,225

Obliczenia własne w analizie wpływu na budżet przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu obliczeniowego dostarczonego przez wnioskodawcę (wariant podstawowy). Obliczenia zostały przeprowadzone z uwagi na przyjęcie w analizie wpływu na budżet błędnego założenia, że terapia skojarzona macytentan + sildenafil przejmie część udziałów treprostynilu w rynku leków stosowanych w II rzucie leczenia TNP w ramach PL oraz o braku instrumentów dzielenia ryzyka dla preparatu Remodulin (treprostynil).

Poniższa tabela zawiera wyniki analizy wpływu na budżet, uwzględniające liczbę osób dorosłych z TNP leczonych w ramach PL – **779**; liczbę pacjentów przyjmujących treprostynil na stałym poziomie – **136-153** (sc. istniejący oraz sc. nowy) w latach 2016-2017 (bez przejęcia udziałów w rynku przez Opsumit) oraz zmianę ceny/mg substancji treprostynil, odpowiadającą rzeczywistej wartości refundacji preparatów Remodulin. Uśredniona cena/j.m dla preparatu Remodulin wynosi **333,248 zł**.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: alternatywny scenariusz analizy bez RSS (z uwzględnieniem RSS) [zł]

Wydatki NFZ [PLN]	Alternatywny scenariusz analizy [nowa populacja, nowy koszt]	
	2016	2017
Scenariusz nowy		
Całkowite wydatki		
macytentan + sildenafil		
Koszt macytentanu (leku Opsumit)		
Koszt sildenafilu	570 644	1 167 226
Koszt związany z podaniem leków	27 456	56 160
Koszty diag. i monit.	123 552	252 720
Koszt pozostałych terapii	64 277 403	69 221 662
koszty leków:	62 192 639	67 012 332
bosentan	3 088 678	3 107 438
iloprost	7 278 737	7 322 947
treprostinil	36 938 403	41 604 706
ambrisentan	1 248 225	1 255 806
iloprost + sildenafil	13 638 595	13 721 434
koszt podania leków	379 048	401 696
koszt diagnostyki i monitorowania	1 705 716	1 807 634
Wydatki inkrementalne		
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne		
macytentan + sildenafil		
Koszt macytentanu (leku Opsumit)		
Koszt sildenafilu	570 644	1 167 226
Koszt związany z podaniem leków	27 456	56 160
Koszty diag. i monit.	123 552	252 720
Koszt pozostałych terapii	-3 455 108	-7 067 267
koszty leków:	-3 304 100	-6 758 387
bosentan	-404 103	-826 573
iloprost	-952 303	-1 947 892
treprostinil	0	0
ambrisentan	-163 310	-334 042
iloprost + sildenafil	-1 784 385	-3 649 879
koszt podania leków	-27 456	-56 160
koszt diagnostyki i monitorowania	-123 552	-252 720

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Opsumit w ramach wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych dwóch latach realizacji programu, w wariantcie bez RSS z perspektywy płatnika publicznego zostaną wygenerowane dodatkowe koszty w wysokości [redacted] w 2016 r. [redacted] w 2017 r. W wariantcie z RSS wykazano, że finansowanie preparatu Opsumit w pierwszych dwóch latach realizacji programu, z perspektywy płatnika publicznego będzie generowało dodatkowe koszty w wysokości [redacted] w 2016 r. do [redacted] w 2017 r.

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z częściowym zastąpieniem (za wyjątkiem preparatu

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Remodulin) finansowania preparatów stosowanych w II rzucie leczenia TNP w ramach PL przez produkt Opsumit z perspektywy NFZ w latach 2016-2017 będą stanowić łącznie [redacted] (bez RSS) i [redacted] (z RSS), czyli o ponad [redacted] więcej w wariantcie bez RSS, oraz [redacted] w wariantcie z RSS, niż przy przyjęciu założenia odnośnie częściowego zastąpienia finansowania preparatu Remodulin przez produkt Opsumit oraz ceny preparatu Remodulin zgodnej z obwieszczeniem MZ.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego produktu leczniczego Opsumit (macytentan), stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II rzucie leczenia będących w III klasie czynnościowej wg WHO.

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy (18 lat i więcej) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym po nieskutecznym leczeniu I rzutu, będący w III klasie czynnościowej (FC) według WHO. Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów u których wnioskowana technologia będzie stosowana na podstawie prognozy sprzedaży macytentanu (dane od firmy zlecającej) oraz założenia odbierania udziałów w scenariuszu nowym na podstawie dotychczasowych udziałów w rynku poszczególnych terapii II rzutu.

Szacowana liczba pacjentów leczonych terapią skojarzoną macytentan + sildenafil w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 22 (20-25) w 2016 roku oraz 45 (40;50) pacjentów w 2017 r.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Opsumit w ramach programu lekowego: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego macytentanem w terapii skojarzonej (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)" w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2016-2017), wiązać się będzie z oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym:
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (bez RSS)
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (z RSS)
- w wariantcie minimalnym:
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (bez RSS)
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (z RSS)
- w wariantcie maksymalnym:
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (bez RSS)
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (z RSS).

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji dokonano weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań wykorzystując przekazane przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów powyżej 18 roku życia leczonych lekami: iloprost, ambrisentan, bosentan, treprostinil, sildenafil w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w 2014 roku (łącznie 779 pacjentów). Z uwagi na fakt, że liczebność chorych raportowana przez NFZ prawdopodobnie uwzględnia wszystkich pacjentów objętych leczeniem w danym roku, w tym pacjentów wielokrotnie leczonych różnymi substancjami w obrębie jednego programu, alternatywne oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych NFZ, należy uznać za wariant maksymalny analizy

Ponadto wykorzystując przekazane przez NFZ dane zweryfikowano liczbę pacjentów stosujących poszczególne leki w II rzucie leczenia w ramach istniejącego programu wielolekowego. Przyjęto, że w ramach istniejącego programu leczenia TNP w 2014 roku łącznie 115 pacjentów otrzymywało treprostinil, 66 pacjentów otrzymywało iloprost + sildenafil oraz 40 iloprost.

Jednocześnie, przyjęto alternatywny rzeczywisty koszt komparatora (treprostinilu) za mg leku, który oszacowano na podstawie danych DGL „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - październik 2014)”. Uśredniona cena/j.m dla preparatu Remodulin wynosi 333,248 zł. Dodatkowo biorąc pod uwagę opinię ekspertów, wskazującą na odmienny mechanizm działania oraz fakt stosowania treprostinilu u najcięższych chorych, założono, że terapia skojarzona macytentan + sildenafil nie przejmie udziałów treprostinilu w rynku leków

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

stosowanych w II rzucie leczenia TNP w ramach obowiązującego PL, tym samym liczba pacjentów przyjmujących treprostynil będzie na stałym poziomie w scenariuszu istniejącym i przyszłym.

Obliczenia własne w analizie wpływu na budżet przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu obliczeniowego dostarczonego przez wnioskodawcę (wariant podstawowy).

Analiza wykazała, że finansowanie leku Opsumit w ramach wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych dwóch latach realizacji programu, w wariantcie bez RSS z perspektywy płatnika publicznego wygeneruje dodatkowe koszty w wysokości [] w 2016 r. do [] w 2017 r. W wariantcie z RSS wykazano, że finansowanie preparatu Opsumit w pierwszych dwóch latach realizacji programu, z perspektywy płatnika publicznego będzie generowało dodatkowe koszty w wysokości od [] w 2016 r. do [] w 2017 r.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji:

1. Zapisy uzgodnionego programu lekowego umożliwiają powtórne włączenie pacjentów po niepowodzeniu terapii macytentanem do terapii II rzutu w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.
2. Jednym z kryteriów włączenia do terapii macytentanem w ramach uzgodnionego programu lekowego jest nieskuteczna terapia sildenafilem lub tadalafillem lub bosentanem. Powyższy zapis jest niezgodny z wytycznymi praktyki klinicznej, które wskazują, iż u pacjentów z PAH z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na początkową monoterapię rekomendowane jest zastosowanie terapii sekwencyjnej, polegającej na dodaniu drugiego należącego do innej grupy tj. ERA + PDE-5i lub prostanoidy + ERA lub prostanoidy + PDE-5i, natomiast bosentan i macytentan należą do grupy leków ERA.
3. W kryteriach wyłączenia do zaakceptowanego programu nie uwzględniono efektu leczenia.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedstawił Analizy racjonalizacyjnej

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania macytentanu w tętnicznym nadciśnieniu płucnym, autorstwa: American College of Chest Physicians (ACCP) z 2014 roku oraz American College of Cardiology Foundation (ACCF) z 2013 r. Najnowsze publikacje autorstwa ACCP 2014 rekomendują stosowanie macytentanu w skojarzeniu z preparatem z grupy PDE-5i u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III-IV klasie czynnościowej wg WHO, znajdujących się w nieakceptowalnym stanie klinicznym pomimo stosowanej monoterapii. Wytyczne ACCF rekomendują stosowanie macytentanu zarówno u

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

pacjentów z TNP, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia jak i uprzednio leczonych. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, rekomendowane jest sekwencyjne leczenie skojarzone umożliwiające stosowanie łącznie ERA + PDE-5i.

Tabela 48. Rekomendacje kliniczne

Region, organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				
	Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO/NYHA				
	Macytentan		Sildenafil		Terapia skojarzona: macytentan + sildenafil
USA American College of Chest Physicians (ACCP) 2014	Wytyczne sugerują stosowanie macytentanu w celu poprawy stopnia klasy czynnościowej TNP wg WHO (siła rekomendacji: CB) i opóźnienia czasu do pogorszenia klinicznego (siła rekomendacji: CB) u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO.	Pozytywna	Wytyczne rekomendują stosowanie sildenafilu w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: 1C) oraz poprawy stopnia klasy czynnościowej TNP wg WHO (siła rekomendacji: CB). Sugeruje się ponadto stosowanie sildenafilu w celu poprawy hemodynamiki układu krążenia.	Pozytywna	U pacjentów z III lub IV klasą czynnościową wg WHO znajdujących się w nieakceptowalnym stanie klinicznym pomimo stosowanej monoterapii preparatem z grupy PDE-5i zaleca się dodanie macytentanu w celu poprawy wyników testu 6MWD (siła rekomendacji: CB), poprawy stopnia klasy czynnościowej TNP wg WHO (siła rekomendacji: CB) oraz opóźnienia czasu do pogorszenia klinicznego (siła rekomendacji: CB).
USA American College of Cardiology Foundation (ACCF) 2013	Macytentan jest rekomendowany jako leczenie początkowe u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO/NYHA z siłą zaleceń I-A lub B. Badania wykazały, że macytentan wpływa na redukcję zachorowalności i śmiertelności a także poprawę wydolności wysiłkowej wśród pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Korzyści wykazano zarówno u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia jak i uprzednio leczonych. Macytentan jest zatwierdzony przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) dla pacjentów z PAH oraz uzyskał pozytywną opinię Europejskiej Agencji Leków (EMA) w tym wskazaniu.	Pozytywna	Sildenafil jest rekomendowany jako leczenie początkowe u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO/NYHA z siłą zaleceń I-A lub B. Wytyczne nie zalecają kontynuowania monoterapii po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	Pozytywna	W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, rekomendowane jest sekwencyjne leczenie umożliwiające stosowanie łącznie ERA + PDE-5i (siła rekomendacji: I-A).

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach instytucji HTA, odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania macytentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Publikacja autorstwa Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) z 2014 roku pozytywnie odnosi się do finansowania preparatu zawierającego macytentan (Opsumit), natomiast w publikacjach Scottish Medical Consortium (SMC) oraz Haute Autorité de Santé (HAS) z z 2014 roku, a także Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) z 2015 roku wydano rekomendację pozytywną z ograniczeniami. Instytucja All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) w 2014 roku wydała negatywną rekomendację dla preparatu Opsumit ze względu na niekompletną dokumentację wniosku refundacyjnego złożonego przez podmiot odpowiedzialny.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Status	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Marzec 2014	Opsumit® (macytentan) 10 mg, 30 tabletek Actelion Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.	POZYTYWNA	<p><u>Zalecenie:</u> PBAC rekomenduje objęcie refundacją preparat Opsumit (macytentan) w ramach programu leków wysokospecjalistycznych (<i>Highly Specialised Drugs</i>) w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (IPAH), tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH) i tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z wadą wrodzoną serca (CHD-PAH) u chorych z III i IV stopniem klasy funkcjonalnym wg WHO.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> PBAC przyjął, że bosentan jest odpowiednim komparatorem dla macytentanu. Na podstawie dostarczonych przez Wnioskodawcę danych, Komitet uznał, że macytentan jest nie gorszy pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z bosentanem. PBAC uznał ponadto, iż finansowanie macytentanu jest kosztowo neutralne dla systemu refundacji leków.</p>
Scottish Medical Consortium (SMC) Marzec 2014	Opsumit® (macytentan) 10 mg, 30 tabletek Actelion Pharmaceuticals UK Ltd.	POZYTYWNA z ograniczeniem	<p><u>Zalecenie:</u> Macytentan (Opsumit®) został przyjęty do ograniczonego stosowania w NHS w Szkocji.</p> <p>Macytentan jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu w leczeniu długotrwałego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów z II-III stopniem klasy funkcjonalnym wg WHO.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Badanie III fazy u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, macytentan znacznie zwiększa czas do pierwszego zdarzenia związanego z zachorowalnością lub śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z placebo. Efekt ten utrzymuje się przez okres do dwóch lat.</p> <p><u>Ograniczenie:</u> Rozpoczęcie i zaordynowanie terapii macytentanem tylko przez lekarzy specjalistów (<i>Scottish Pulmonary Vascular Unit</i>).</p>

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Status	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>Haute Autorité de Santé (HAS) Wrzesień 2014</p>	<p>Opsumit® (macytentan) 10 mg, 30 tabletek Actelion Pharmaceuticals France</p>	<p>POZYTYWNA z ograniczeniami</p>	<p><u>Zalecenie:</u> Opsumit jest dopuszczony do obrotu w monoterapii lub w terapii skojarzonej, w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) w klasie czynnościowej II lub III WHO. Jego skuteczność wykazano u pacjentów z idiopatycznym PAH a także u pacjentów z PAH związanym z wadą wrodzoną serca.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie kryterium refundacyjnego SMR (stosunek efektywności do działań niepożądanych), wykazano, że korzyść z terapii macytentanem w skojarzeniu lub monoterapii jest umiarkowana.</p> <p><u>Ograniczenia:</u> Skuteczność macytentanu 10 mg (OPSUMIT) wykazano na podstawie oceny złożonego punktu końcowego, łączącego elementy o różnej wadze. Wyniki oparte są przede wszystkim na redukcji epizodów pogorszenia PAH, natomiast nie obserwowano istotnej różnicy w śmiertelności.</p> <p>Na podstawie kryterium refundacyjnego ASMR, który jest określany przez członków Komitetu Przejrzystości na podstawie stopnia innowacyjności leku w danym schorzeniu, macytentan został arbitralnie zaklasyfikowany do V klasy (brak innowacyjności). Biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne i brak danych w porównaniu do leków porównawczych (innych antagonistów receptorów endoteliny oraz inhibitorów fosfodiesterazy typu 5), Komisja uważa, że OPSUMIT (macytentan), nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistej korzyści w strategii terapeutycznej w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie funkcjonalnej II lub III WHO klasy.</p>
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Styczeń 2015</p>	<p>Opsumit® (macytentan) 10 mg, 30 tabletek Actelion Pharmaceuticals Canada Inc.</p>	<p>POZYTYWNA z ograniczeniem</p>	<p><u>Zalecenie:</u> Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (ang. <i>The Canadian Drug Expert Committee</i>; CDEC) zaleca, aby macytentan był refundowany w długotrwałym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) w celu zmniejszenia chorobowości u pacjentów z idiopatycznym i dziedzicznym PAH, a także PAH związanym z chorobami tkanki łącznej i wrodzoną z wadą wrodzoną serca, u chorych będących w II lub III klasie czynnościowej wg WHO, u których występują przeciwwskazania/niewystarczająca odpowiedź na terapię sildenafilem lub tadalafillem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu z randomizacją (SERAPHIN, N = 742) wykazano, że leczenie macytentanem spowodowało redukcję zachorowalności i śmiertelności w porównaniu z placebo u pacjentów z PAH z klasą II lub III wg WHO. Brak jest jednak porównań head-to-head z jakimikolwiek innymi metodami leczenia PAH.</p> <p><u>Ograniczenia:</u> Rekomendacja pozytywna pod warunkiem obniżenia kosztu macytentanu do poziomu nieprzekraczającego koszt preparatu bosentan.</p>

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Status	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) Maj 2014	Opsumit® (macytentan) 10 mg, tabletki Actelion Pharmaceuticals UK Ltd.	NEGATYWNA	<u>Zalecenie:</u> Rekomendacje negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Brak złożenia przez Wnioskodawcę pozwolenia do obrotu dla produktu Opsumit przez co nie może być zatwierdzony do stosowania w NHS Walii. Wnioskowane wskazanie: w monoterapii lub w terapii skojarzonej, w długotrwałym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) u dorosłych pacjentów w II-III WHO-FC.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania macytentanu w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje kliniczne oraz 5 rekomendacji refundacyjnych.

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania epoprostenolu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytyw na	Pozytyw na z ograniczeniami	Negatyw na	
Rekomendacje kliniczne	USA	ACCP 2014	+			Rekomendowany w skojarzeniu z preparatem z grupy PDE-5i u pacjentów z III lub IV FC-WHO znajdujących się w nieakceptowalnym stanie klinicznym pomimo stosowanej monoterapii
	USA	ACCF 2013	+			Macytentan jest rekomendowany jako leczenie początkowe oraz u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii u pacjentów z TNP w III FC- WHO.
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CADTH 2015		+		Ograniczenie: rekomendacja pozytywna pod warunkiem obniżenia kosztu macytentanu do poziomu nieprzekraczającego koszt preparatu bosentan.
	Australia	PBAC	+			
	Francja	HAS 2014		+		Ograniczenie: wyniki oparte są przede wszystkim na redukcji epizodów pogorszenia PAH, natomiast nie obserwowano istotnej różnicy w śmiertelności. Macytentan został arbitralnie zaklasyfikowany do V klasy (brak innowacyjności) ze względu na brak danych w porównaniu do leków porównawczych (innych antagonistów receptorów endoteliny oraz inhibitorów fosfodiesterazy typu 5)
	Szkocja	SMC 2014		+		Ograniczenie: rozpoczęcie i zaordynowanie terapii macytentanem tylko przez lekarzy specjalistów (Scottish Pulmonary Vascular Unit).
	Wielka Brytania	AWMSG 2014			+	Brak złożenia wymaganej dokumentacji

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek macytentan 10 mg finansowany jest ze środków publicznych w 12 spośród 30 krajów UE i EFTA, ze 100% odpłatnością płatnika publicznego. Wnioskowana technologia nie jest finansowana w krajach o podobnym do Polski poziomie PKB.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Warunki finansowania leku Opsumit (macytentan) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

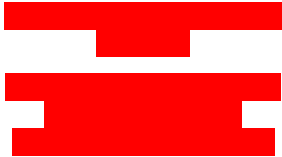
Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	tak	100%	Indywidualna decyzja refundacyjna	brak
Belgia	tak	100%	Refundacja we wskazaniach zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Na refundację zgodę wyraża rada lekarska na okres 12 miesięcy.	brak
Bulgaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	tak	100%	Lek stosowany w leczeniu szpitalnym zgodnie ze wskazaniami wynikającymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego	tak
Estonia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	tak	100%	Refundacja we wskazaniach zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	brak
Irlandia	tak	100%	Refundacja we wskazaniach zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	brak
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	tak	100%	Refundacja we wskazaniach zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	brak
Łotwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	tak	100%	Refundacja we wskazaniach zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	tak
Norwegia	tak	100%	Refundacja dla indywidualnych pacjentów	brak
Portugalia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	tak	100%	Refundacja we wskazaniach zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	brak
Szwecja	tak	100%	Refundacja ograniczona do pacjentów, względem których terapia sildenafilem lub tadalafillem nie przynosi odpowiednich efektów.	brak
Węgry	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wlk. Brytania	tak	100%	Refundacja dla pacjentów w III klasie czynnościowej (po terapii sildenafilem)	tak
Włochy	tak	100%	Refundacja we wskazaniach zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	tak

11. Opinie ekspertów

Tabela 52. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Opsumit (macytentan) w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Dr hab. n. med. Marek Gierlotka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii</p>	<p>„Stosowanie macitentanu w postaci tabletek doustnych (Opsumit) może stanowić istotne uzupełnienie przewlekłej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP). Dostępne w programie lekowym sposoby leczenia TNP i nowe metody interwencyjne doprowadziły do poprawy rokowania u osób z tym schorzeniem. Obserwujemy poprawę tolerancji wysiłku, poprawę komfortu życia i co najważniejsze dochodzi do zwolnienia postępu choroby. Mamy przesłanki aby przyjąć, że rokowanie w TNP uległo poprawie. Na podstawie danych z randomizowanych badań klinicznych wiemy, że wczesna interwencja farmakologiczna zorientowana na określone parametry docelowe i terapia skojarzona są najbardziej efektywnym sposobem postępowania. . Pomimo olbrzymich postępów w leczeniu TNP w dalszym ciągu jest to choroba o złym rokowaniu. Dlatego jest konieczność poszukiwania i testowania w klinice nowych leków i metod terapii. Macitentan obok epoprostenolu jest lekiem o udowodnionej skuteczności w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia twardego punktu końcowego (umieralność/chorobowość) wobec placebo, w obserwacji długoterminowej. Można więc sądzić, że wprowadzenie tego leku spowoduje dalszą poprawę efektywności leczenia tej grupy chorych.”</p>	-	<p>„Macitentan jest nowym, innowacyjnym lekiem w terapii TNP, który dzięki zoptymalizowanym właściwościom farmakokinetycznym ułatwia penetrację do tkanek objętych procesem chorobowym. Posiada wysokie powinowactwo do receptorów ET (endoteliny) i długotrwanie wiąże się z receptorami, co prowadzi do ich skutecznego blokowania. Efektywność kliniczna, w tym redukcja chorobowości/śmiertelności, macitentanu w monoterapii oraz w skojarzeniu z sildenafilem została potwierdzona w kluczowym badaniu SERAPHIN, opartym na dużej populacji chorych (742 pacjentów). To uzasadnia finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Uwzględniając realia Programu Lekowego TNP w Polsce wydaje się uzasadnione, aby pacjenci leczeni w I rzucie inhibitorami PDE5 mieli szansę na terapię skojarzoną z macitentanem, jedynym, obok epoprostenolu lekiem o udowodnionej skuteczności w zmniejszeniu śmiertelności wobec placebo w obserwacji długoterminowej.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii</p>	<p>„Macitentan jest jednym z dwóch leków stosowanych w terapii nadciśnienia płucnego dla których udowodniono korzystny wpływ na tzw. twarde punkty końcowe tj. na śmiertelność i chorobowość. Drugim jest epoprostenol podawany w postaci dożylniej infuzji. Macitentan charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami tej grupy.”</p>	„Brak argumentów”	<p>„Macitentan jest lekiem o bardzo dobrze udokumentowanej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa. Wynika to z długiego okresu obserwacji chorych oraz dużej populacji badanych w podwójnie zaślepionej próbie klinicznej z randomizacją pn. SERAPHIN. Zastosowano w tym badaniu po raz pierwszy w historii badań nad nadciśnieniem płucnym nowoczesny i zgodny z aktualnymi standardami punkt końcowy uwzględniający zarówno śmiertelność jak i chorobowość pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Zostało to wyróżnione w aktualnych wytycznych leczenia nadciśnienia płucnego. Z uwagi na fakt iż większość pacjentów uczestniczących w badaniu stosowała uprzednio inhibitor fosfodiesterazy typu 5, jest ono dowodem na skuteczność i bezpieczeństwo takiego połączenia. „</p>

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„Lek zarejestrowany o terapii tętniczego nadciśnienia w płucnego na podstawie badań o szczególnym charakterze – w odróżnieniu od większości wcześniejszych badań leków w nadciśnieniu płucnym w tym przypadku punktem końcowym była nie tolerancja wysiłku a czas do pierwszego epizodu pogorszenia klinicznego Kryteria pogorszenie były zdefiniowane przed rozpoczęciem badania a wszystkie epizody niezależnie weryfikowane przez komitet ekspertów nieposiadających informacji czy pacjent znajduje się w grupie aktywnej terapii czy też otrzymuje placebo. Oczekując na kliniczne punkty końcowe badanie prowadzono w fazie zaślepionej znacznie dłużej i zależnie od podgrupy okres obserwacji wynosił średnio od 85 do 104 tygodni (poprzednie badania prowadzono 12 – 16 tygodni). Badanie było również największym dotychczas - włączono doń 742 pacjentów. Wykazano 45% redukcje występowania predefiniowanych punktów końcowych składających się na pogorszenie kliniczne przy braku istotnych niepożądanych następstw terapii.”</p>	<p>„Nie znajduję istotnych powodów”</p>	<p>„Moje stanowisko nie różni się od przedstawionego powyżej. Osobiście bardzo doceniam szczególnie przekonujący projekt badania rejestracyjnego, który wprowadził nowy, bardziej wymagający standard do oceny przydatności klinicznej i bezpieczeństwa leków kandydujących do rejestracji we wskazaniu „tętnicze nadciśnienie płucne”..”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego **Opsumit (macytentan)**, 10 mg, tabl. powł., 30 tabl., kod EAN 76401119311333 stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)” w populacji dorosłych pacjentów.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, natomiast deklarowany poziom odpłatności: bezpłatnie.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA, Wnioskodawca zaproponował także instrument podziału ryzyka.

Problem zdrowotny

ICD-10 I27, I27.0 - (Inne zespoły sercowo - płucne, pierwotne nadciśnienie płucne)

Tętnicze nadciśnienie płucne jest klasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary hypertension – PH), definiowanego jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg (milimetr słupa rtęci) w spoczynku, oznaczone podczas cewnikowania prawej części serca. W poniższej tabeli zamieszczono definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego. Tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje niejednorodne stany, których wspólną cechą są obrazy kliniczne i hemodynamiczne oraz zasadniczo identyczne zmiany patomorfologiczne w mikrokrażeniu płucnym.

Chorobowość tętniczego nadciśnienia płucnego mieści się w zakresie 15–50 przypadków na milion osób w populacji mieszkańców Europy.

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego złożoną strategią, obejmującą ocenę ciężkości choroby, zalecenia ogólne, postępowanie uzupełniające, ocenę reaktywności naczyń płucnych, oszacowanie skuteczności skojarzenia rozmaitych leków i interwencji.

Alternatywne technologie medyczne

W celu ustalenia właściwych komparatorów dla terapii macytentanem we wnioskowanym wskazaniu, Agencja przeprowadziła przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, w wyniku czego odnaleziono 4 publikacje dotyczące postępowania farmakologicznego w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO: **American College of Chest Physicians (ACCP)** z 2014 roku, **American College of Cardiology Foundation (ACCF)** z 2013 roku, **European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS)** z 2009 roku oraz **American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)** z 2009 roku.

Wszystkie wymienione organizacje wskazują na stosowanie antagonistów receptora endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 oraz prostanoidów jako rekomendowanych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO, zarówno w leczeniu początkowym jak również w skojarzeniu. Wytyczne nie wskazują na zasadność kontynuowania monoterapii innymi preparatami zatwierdzonymi w leczeniu PAH w sytuacji stwierdzenia nieskuteczności wcześniejszej terapii. W powyższym przypadku, rekomendowanym postępowaniem farmakologicznym jest zastosowanie sekwencyjnej terapii skojarzonej, obejmującej dołączenie kolejnego leku innej klasy (prostanoidy, ERA, PDE-5i).

Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia MAC + SIL vs ILO + SIL w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym jak również brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z wybranym komparatorem w analizie głównej zaprezentowano wyniki jedynej pracy oceniającej efekty leczenia skojarzonego MAC + SIL vs PLC + SIL w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego: *SERAPHIN*.

Wyniki badania *SERAPHIN* wskazują, iż leczenie macytentanem w dawce 10 mg dziennie, wskazują, że leczenie macytentanem związane jest z istotną redukcją ryzyka wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z przebiegiem choroby (zdefiniowanego jako: pogorszenie choroby, zgon, konieczność

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

rozpoczęcia leczenia prostanoidami (podawanym dożylnie lub śródskórnym), przeszczepienie płuc lub wykonania zabiegu septostomii przedsionkowej).

Należy jednak podkreślić, że skuteczność macytentanu oceniono na podstawie złożonego punktu końcowego, łączącego punkty końcowe o różnej istotności klinicznej w porównaniu z placebo. Wyniki oparte są przede wszystkim na redukcji epizodów pogorszenia TNP, natomiast nie zaobserwowano istotnej różnicy w śmiertelności.

Ocena drugorzędowego punktu końcowego - czas do zgonu lub hospitalizacji z powodu choroby, wykazała, że zdarzenia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie MAC + SIL w porównaniu do grupy kontrolnej. Leczeniu macytentanem towarzyszy również poprawa stanu chorego mierzona jako zmiana klasy czynnościowej FC-WHO, poprawa wydolności wysiłkowej oraz parametrów hemodynamicznych. Terapia z udziałem macytentanu prowadzi do istotnej poprawy jakości życia wśród pacjentów leczonych.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy

Bezpieczeństwo stosowania

Do podstawowej analizy bezpieczeństwa Wnioskodawcy włączono badanie SERAPHIN porównujące terapie skojarzone : MAC ± SIL vs PLC ± SIL u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. W dodatkowej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki badania MUSIC porównującego MAC vs PLC u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc, a także dokument FDA 2013, ChPL Opsumit oraz raport PSUR.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że podanie macytentanu może zwiększać ryzyko wystąpienia stanów zapalnych układu oddechowego (zapalenia oskrzeli, zapalenia nosogardzieli), bólu głowy oraz anemii.

W badaniu MUSIC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów, przedwczesnym przerwaniu udziału w badaniu ogółem i z powodu zdarzeń niepożądanych, częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jedynie w przypadku kaszlu jako zdarzeniu niepożądanym występującym w badaniu u ≥10% pacjentów w grupie MAC, odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania tego AEs w grupie analizowanej interwencji w porównaniu do grupy komparatora.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wyniki analizy wnioskodawcy

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 20 letnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem a iloprestem podawanym w skojarzeniu z sildenafilem z perspektywy NFZ wyniesie: [redacted] odpowiednio bez i z uwzględnieniem RSS. Macytentan + sildenafil okazał się terapią tańszą w porównaniu do iloprestu stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem.

Należy jednak mieć na uwadze, że w analizie klinicznej nie przedstawiono badań RCT potwierdzających przyjęte założenie o „braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną”.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Zmiana głównego parametru wpływającego na cenę komparatora (tzn. ilość inhalacji iloprestu na dzień) wpływała na znaczne wahania różnicy kosztów między terapią macytentanem a iloprestem ([redacted] odpowiednio w wariancie bez RSS i z RSS). W wariancie nie uwzględniającym RSS dla Opsumitu, zmiana ilość inhalacji iloprestu na dzień (od 6 do 6,5) powodowała zamianę wniosku dotyczącego opłacalności (tzn z interwencji tańszej MAC+SIL w porównaniu do ILO+SIL staje się interwencją droższą).

Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze rekomendacje praktyki klinicznej opisane w rozdziale „3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu” oraz opinie ekspertów w dziedzinie kardiologii i chorób układu krążenia ([redacted], Dr hab. n. med. Marek Gierlotka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, [redacted]) przeprowadzono obliczenia własne jako uwzględniające jako komparator ambrisentan i bosentan.

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 20 letnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem a ambrisentanem podawanym w skojarzeniu

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

z sildenafilem z perspektywy NFZ wyniesie: [redacted] odpowiednio bez i z uwzględnieniem RSS. Macytentan + sildenafil w porównaniu do ambrisentanu stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem okazał się terapią tańszą bez uwzględnienia RSS oraz droższą z uwzględnieniem RSS.

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 20 letnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem a bosentanem podawanym w skojarzeniu z sildenafilem z perspektywy NFZ wyniesie: [redacted] odpowiednio bez i z uwzględnieniem RSS. Macytentan + sildenafil w porównaniu do bosentanu stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem okazał się terapią droższą.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego produktu leczniczego Opsumit (macytentan), stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II rzucie leczenia będących w III klasie czynnościowej wg WHO.

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy (18 lat i więcej) z tętniczym nadciśnieniem płucnym po nieskutecznym leczeniu I rzutu, będący w III klasie czynnościowej (FC) według WHO. Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów u których wnioskowana technologia będzie stosowana na podstawie prognozy sprzedaży macytentanu (dane od firmy zlecającej) oraz założenia odbierania udziałów w scenariuszu nowym na podstawie dotychczasowych udziałów w rynku poszczególnych terapii II rzutu.

Szacowana liczba pacjentów leczonych terapią skojarzoną macytentan + sildenafil w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 22 (20-25) w 2016 roku oraz 45 (40;50) pacjentów w 2017 r.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Opsumit w ramach programu lekowego: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego macytentanem w terapii skojarzonej (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)" w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2016-2017), wiązać się będzie z oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym:
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (bez RSS)
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (z RSS)
- w wariacie minimalnym:
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (bez RSS)
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (z RSS)
- w wariacie maksymalnym:
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (bez RSS)
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (z RSS).

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji dokonano weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań wykorzystując przekazane przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów powyżej 18 roku życia leczonych lekami: iloprost, ambrisentan, bosentan, treprostinil, sildenafil w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w 2014 roku (łącznie 779 pacjentów). Z uwagi na fakt, że liczebność chorych raportowana przez NFZ prawdopodobnie uwzględnia wszystkich pacjentów objętych leczeniem w danym roku, w tym pacjentów wielokrotnie leczonych różnymi substancjami w obrębie jednego programu, alternatywne oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych NFZ, należy uznać za wariant maksymalny analizy

Ponadto wykorzystując przekazane przez NFZ dane zweryfikowano liczbę pacjentów stosujących poszczególne leki w II rzucie leczenia w ramach istniejącego programu wielolekowego. Przyjęto, że w ramach istniejącego programu leczenia TNP w 2014 roku łącznie 115 pacjentów otrzymywało treprostinil, 66 pacjentów otrzymywało iloprost + sildenafil oraz 40 iloprost.

Jednocześnie, przyjęto alternatywny rzeczywisty koszt komparatora (treprostinilu) za mg leku, który oszacowano na podstawie danych DGL „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - październik 2014)”. Uśredniona cena/j.m dla preparatu Remodulin wynosi 333,248 zł. Dodatkowo biorąc pod uwagę opinię ekspertów,

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

wskazującą na odmienny mechanizm działania oraz fakt stosowania treprostinilu u najcięższych chorych, założono, że terapia skojarzona macytentan + sildenafil nie przejmie udziałów treprostinilu w rynku leków stosowanych w II rzucie leczenia TNP w ramach obowiązującego PL, tym samym liczba pacjentów przyjmujących treprostinil będzie na stałym poziomie w scenariuszu istniejącym i przyszłym.

Obliczenia własne w analizie wpływu na budżet przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu obliczeniowego dostarczonego przez wnioskodawcę (wariant podstawowy).

Analiza wykazała, że finansowanie leku Opsumit w ramach wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych dwóch latach realizacji programu, w wariantcie bez RSS z perspektywy płatnika publicznego wygeneruje dodatkowe koszty w wysokości [redacted] w 2016 r. do [redacted] w 2017 r. W wariantcie z RSS wykazano, że finansowanie preparatu Opsumit w pierwszych dwóch latach realizacji programu, z perspektywy płatnika publicznego będzie generowało dodatkowe koszty w wysokości od [redacted] w 2016 r. do [redacted] w 2017 r.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania macytentanu w tętnicznym nadciśnieniu płucnym, autorstwa: American College of Chest Physicians (ACCP) z 2014 roku, European Society of Cardiology i European Respiratory Society (ESC/ERS) z 2009, American College of Cardiology Foundation (ACCF) z 2013 r. oraz American College of Cardiology Foundation (ACCF) i American Heart Association (AHA) z 2009 roku. Najnowsze publikacje autorstwa ACCP 2014 rekomendują stosowanie macytentanu w skojarzeniu z preparatem z grupy PDE-5i u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III-IV klasie czynnościowej wg WHO, znajdujących się w nieakceptowalnym stanie klinicznym pomimo stosowanej monoterapii. Wytyczne ACCF rekomendują stosowanie macytentanu zarówno u pacjentów z TNP, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia jak i uprzednio leczonych. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, rekomendowane jest sekwencyjne leczenie umożliwiające stosowanie łącznie ERA + PDE-5i.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach instytucji HTA, odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania macytentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Publikacja autorstwa Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) z 2014 roku pozytywnie odnosi się do finansowania preparatu zawierającego macytentan (Opsumit), natomiast w publikacjach Scottish Medical Consortium (SMC) oraz Haute Autorité de Santé (HAS) z z 2014 roku, a także Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) z 2015 roku wydano rekomendację pozytywną z ograniczeniami. Instytucja All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) w 2014 roku wydała negatywną rekomendację dla preparatu Opsumit ze względu na niekompletną dokumentację wniosku refundacyjnego złożonego przez podmiot odpowiedzialny.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny	
Konopka 2013	Konopka M., Braksator W., Nadciśnienie płucne – postępy w diagnostyce i leczeniu, Family Medicine & Primary Care Review 2013; 15, 4: 561–566
Szczeklik 2012	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2012, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012;
Więsik - Szewczyk 2010	Więsik-Szewczyk E., Olesińska M., Tętnicze nadciśnienie płucne w praktyce reumatologa: podstępny początek – poważne konsekwencje. Znaczenie wczesnego rozpoznania, Reumatologia 2010; 48, 5: 293–300

Rekomendacje kliniczne

ACCF 2013	Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.
ACCP 2014	Taichman D., Pharmacologic Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults CHEST Guideline and Expert Panel Report, CHEST 2014; 146 (2): 449 - 475
ESC/ERS 2009	Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galiè N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S78-84.
ACCF/AHA	McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, ; ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation. 2009 Apr 28;119(16):2250-94.

Badania pierwotne

SERAPHIN (Pulido 2013)	Pulido T., Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension, n. engl. j. med. 369;9 nejm.org august 29, 2013.
MUSIC (Raghu 2013)	Raghu G, Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: The randomised controlled MUSIC trial. European Respiratory Journal 42,(2013):1622-32.

Analiza ekonomiczna

Highland 2003	Highland K, Strange Ch, Mazur J, Simpson K, Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. A Preliminary Decision Analysis, CHEST 2003; 124:2087–2092
Komunikat DGL	Komunikat DGL styczeń-październik 2014 [http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6505]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r.

Rekomendacje refundacyjne

CADTH 2015	CDEC Final Recommendation, Macitentan (Opsumit — Actelion Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Pulmonary Arterial Hypertension
HAS 2014	OPSUMIT 10 mg, comprimé pelliculé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 17 septembre 2014
PBAC 2014	March 2014 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations, MACITENTAN, 10 mg tablet, 30 Opsumit® Actelion Pharmaceuticals Australia Pty Ltd
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium, macitentan, 10mg film-coated tablets (Opsumit®) SMC No. (952/14)

Inne

ChPI	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opsumit
-------------	--

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

FDA 2013

OPSUMIT (macitentan) Endothelin Receptor Antagonist, Initial REMS Approval: 10/2013

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED], Analiza problemu decyzyjnego. Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem. Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, 29 września 2014 r.
- Zal. 2. [REDACTED], Analiza kliniczna. Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem. Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, 29 września 2014 r.
- Zal. 3. [REDACTED], Analiza ekonomiczna. Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem. Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, wrzesień 2014 r.
- Zal. 4. [REDACTED], Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem. Instytut Arkana Sp. z o.o., Kraków, wrzesień 2014 r.
- Zal. 5. Wyszukiwanie kontrolne przeprowadzone przez AOTMiT

Zal. 6. Tabela 1. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2015.03.11)

Search	Query	Items found
#9	Search (((((((ACT 064992[Title/Abstract] OR ACT064992[Title/Abstract] OR ACT-064992[Title/Abstract]))) OR N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide[Title/Abstract]) OR Actelion-1[Title/Abstract]) OR opsumit[Title/Abstract] OR macitentan[Title/Abstract] OR "macitentan" [Supplementary Concept]	84
#8	Search (ACT 064992[Title/Abstract] OR ACT064992[Title/Abstract] OR ACT-064992[Title/Abstract])	7
#7	Search N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide[Title/Abstract]	1
#6	Search Actelion-1[Title/Abstract]	1
#5	Search opsumit[Title/Abstract]	7
#4	Search macitentan[Title/Abstract]	74
#3	Search "macitentan" [Supplementary Concept]	38

Zal. 7. Tabela 2. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2015.03.11)

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

#	Searches	Results
1	exp macitentan/	275
2	macitentan.ti,ab,kw.	120
3	opsumit.ti,ab,kw.	9
4	Actelion-1.ti,ab,kw.	3
5	"N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide".ti,ab,kw.	1
6	("ACT 064992" or ACT064992 or ACT-064992).ti,ab,kw.	10
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	283

Zal. 8.Tabela 3. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane

Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2015.02.02)

D	Search	Hits
#1	macitentan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34
#2	opsumit:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	Actelion-1:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	N- (5- (4-bromophenyl) -6- (2- (5-bromopyrimidin-2-yloxy) ethoxy) pyrimidin-4-yl) -N'-propylaminosulfonamide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	ACT 064992:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#6	ACT064992:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	ACT-064992:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	34