

**Riocyguat (Adempas®)
w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym
nadciśnieniu płucnym**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2014

Autorzy raportu:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bayer Sp. z o.o.
Pharmaceuticals / Market Access
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, Poland

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	5
1 CEL ANALIZY	7
2 POPULACJA	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.2 Epidemiologia.....	8
2.2.1 Epidemiologia CTEPH na świecie	8
2.2.1.1 Zapadalność.....	8
2.2.1.2 Chorobowość.....	10
2.2.1.3 Nieoperowalne CTEPH i trwale/nawrotowe CTEPH po PEA.....	11
2.2.2 Epidemiologia CTEPH w Polsce.....	12
2.3 Etiologia i patogenezą	13
2.4 Klasyfikacja.....	14
2.5 Obraz kliniczny	17
2.6 Diagnostyka.....	18
2.7 Leczenie	19
2.7.1 Leczenie zabiegowe	19
2.7.2 Leczenie farmakologiczne	19
2.7.3 Leczenie wspomagające	20
2.8 Wytyczne praktyki klinicznej.....	20
2.8.1 Wytyczne leczenia CTEPH w Polsce	21
2.8.2 Europejskiego Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) ³	21
2.8.3 Amerykańskie Stowarzyszenie Serca (AHA).....	23
2.8.4 Interwencje rekomendowane i stosowane w terapii CTEPH	25
2.9 Przebieg naturalny i rokowanie	29
3 INTERWENCJA – Riocyguat (Adempas®)	30
3.1 Wskazania	31
3.2 Dawkowanie	31
3.3 Przeciwwskazania	33

3.4	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	33
3.5	Działania niepożądane	34
3.6	Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa riocygua- tu	35
4	KOMPARATORY	37
4.1	Bozentan (Tracleer®)	39
4.1.1	Wskazania	40
4.1.2	Dawkowanie	40
4.1.3	Przeciwwskazania	41
4.1.4	Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności	42
4.1.5	Działania niepożądane	42
4.2	Sildenafil (Revatio®)	44
4.2.1	Wskazania	45
4.2.2	Dawkowanie	45
4.2.3	Przeciwwskazania	46
4.2.4	Działania niepożądane	46
5	EFEKTY ZDROWOTNE	49
6	REKOMENDACJE	50
7	DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE	52
8	PROBLEM DECYZYJNY WG PICO	63
9	ANEKS	64
9.1	Program lekowy dla tętniczego nadciśnienia płucnego	64
9.2	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	68
	SPIS TABEL	70
	SPIS RYCIN	72
	PIŚMIENNICTWO	73

SKRÓTY I AKRONIMY

ACCP	Amerykańskie Stowarzyszenie Lekarzy Klatki Piersiowej (ang. <i>American College of Chest Physicians</i>)
AHA	Amerykańskie Stowarzyszenie Serca (ang. <i>American Heart Association</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APAH	tętnicze nadciśnienie płucne związane z innymi chorobami (ang. <i>Associated Pulmonary Arterial Hypertension</i>)
BNP	mózgowy peptyd natriuretyczny, peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>Brain Natriuretic Peptide, B-type natriuretic peptide</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>Chronic ThromboEmbolic Pulmonary Hypertension</i>)
CO	rzut serca (ang. <i>cardiac output</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>Computed Tomography</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. <i>European Respiratory Society</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>International Normalized 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>)
HIV	ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
iCTEPH	nieoperowalne przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>Inoperable Chronic ThromboEmbolic Pulmonary Hypertension</i>)
ISHLT	Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc (ang. <i>International Society of Heart and Lung Transplantation</i>)
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-Terminal B-type Natriuretic proPeptide</i>)

NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>Pulmonary Arterial Hypertension</i>)
PAP	ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>Pulmonary Artery Pressure</i>)
PCWP	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (ang. <i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure</i>)
PE	zatorowość płucna (ang. <i>Pulmonary Embolism</i>)
PEA	endarterektomia tętnic płucnych (ang. <i>Pulmonary EndArterectomy</i>)
PH	nadciśnienie płucne (ang. <i>Pulmonary Hypertension</i>)
PVR	naczyniowy opór płucny (ang. <i>Pulmonary Vascular Resistance</i>)
RHC	cewnikowanie prawego serca (ang. <i>Right Heart Catheterization</i>)
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
WHO-FC	klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. <i>World Health Organization Functional Class</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku sierocego riocyguat (Adempas®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III).

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 POPULACJA

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nadciśnienie płucne (ang. *Pulmonary Hypertension; PH*) jest stanem patofizjologicznym i hemodynamicznym, w którym obserwuje się podwyższone ciśnienie w krążeniu płucnym, tj. krwioobiegu pomiędzy prawą komorą a lewym przedsionkiem serca. O nadciśnieniu płucnym mówi się, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *Pulmonary Arterial Pressure; PAP*) w bezpośrednim badaniu hemodynamicznym (cewnikowaniu prawego serca, ang. *Right Heart Catheterization; RHC*) osiąga lub przekracza 25 mmHg w spoczynku.¹ Nadciśnienie płucne może występować w przebiegu wielu chorób, nie jest więc chorobą samą w sobie, ale objawem.

Rozpoznanie nadciśnienia płucnego wynika z pomiaru ciśnienia w tętnicy płucnej, na które mogą wpływać zmiany w różnych miejscach krążenia płucnego. Stąd możemy wyszczególnić przedwłośniczkowe oraz pozawłośniczkowe nadciśnienie płucne. Przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne dotyczy zmian w łożysku tętnic płucnych i charakteryzuje się prawidłowymi wartościami (≤ 15 mm Hg) ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (ang. *Pulmonary Capillary Wedge Pressure; PCWP*). Pozawłośniczkowe nadciśnienie płucne spowodowane jest zwiększonym ciśnieniem w łożysku żylnym ($PCWP > 15$ mmHg).²

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. *Chronic ThromboEmbolic Pulmonary Hypertension; CTEPH*) to postać nadciśnienia płucnego cechująca się obecnością przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego oraz obecnością przewlekłych/zorganizowanych zakrzepów w sprężystych tętnicach płucnych, utrzymujących się pomimo co najmniej 3 miesięcznej efektywnej terapii lekami przeciwzakrzepowymi.^{3,4} CTEPH jest chorobą zagrażającą życiu, która wpływa na funkcjonowanie fizyczne chorego. Progresja choroby związana jest z pogorszeniem klasy czynnościowej wg NYHA/WHO i pogorszeniem wydolności wysiłkowej, co wywiera negatywny wpływ na jakość życia i stopniowo ogranicza aktywność życiową.

2.2 Epidemiologia

2.2.1 Epidemiologia CTEPH na świecie

2.2.1.1 Zapadalność

Dane z Hiszpanii i Wielkiej Brytanii wskazują, że roczna zapadalność na CTEPH wynosi 0,9-1,75/1 mln osób.⁵ **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.** W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii w pięciu ośrodkach leczenia nadciśnienia płucnego odnotowano wzrost zapadalności na CTEPH między rokiem 2001 a 2005. W 2001 roku w ramach powyższego badania wykryto 61 nowych przypadków CTEPH (zapadalność 1,04/1 mln

osób), a w 2005 roku tych przypadków było 105 (zapadalność 1,75/1 mln osób). Wzrost zapadalności najprawdopodobniej nie świadczy o faktycznym wzroście częstości zachorowań, a raczej o coraz większej świadomości i lepszych metodach diagnostycznych CTEPH. Natomiast na podstawie danych z rejestru hiszpańskiego oszacowano zapadalność na CTEPH w latach 2007-2008 na poziomie 0,9/1 mln osób.

Wiele dowodów wskazuje na to, że CTEPH stanowi powikłanie przebiegu epizodu zatorowości płucnej (ZP). Jednakże szacowanie zapadalności na CTEPH na podstawie współczynników występowania zatorowości płucnej nie jest wskazane, ze względu na wysoką śmiertelność związaną z ZP. Z tego względu poniżej oszacowano jedynie odsetek pacjentów, u których rozwinie się CTEPH po epizodzie ostrej ZP.

Na podstawie kilku europejskich badań, oszacowano, że u 0,4-8,8% pacjentów po epizodzie ostrej ZP w przeciągu 6-46 miesięcy rozwinie się CTEPH (Tab. 1). Różnice w oszacowanych wartościach wynikają z różnic dotyczących metodologii badań, okresów obserwacji w badaniach, lokalizacji ośrodków oraz zastosowanych metod diagnostycznych CTEPH. W badaniu Ferrarotii 2011 częstość występowania CTEPH po epizodzie ZP była największa (8,8%), jednakże w badaniu tym uwzględniono zarówno przypadki objawowego jak i bezobjawowego CTEPH oraz nie przeprowadzono zabiegu cewnikowania prawego serca, które jest jednym z ważniejszych narzędzi diagnostycznych CTEPH.

Tab. 1. Częstość występowania CTEPH po epizodzie ostrej zatorowości płucnej. Wyniki odnalezionych badań.

Badanie	Państwo	Okres analizy	Liczba pacjentów	CTEPH (%; 95%CI)	Czas od wystąpienia epizodu ostrej ZP do diagnozy CTEPH (miesiące)
Beccatini 2006 ⁶	Włochy	Brak danych	259	0,8 (0,0;1,9)	46
Dentali 2009 ⁷	Włochy	Brak danych	91	8,8* (4,5;16,4)	6-12
Ferrarotii 2011 ⁸	Włochy	2006-2009	111	4,5	Brak danych
Klok 2010 ⁹	Holandia	2001-2007	866	0,57 (0,02;1,2)	34
Pengo 2004 ¹⁰	Włochy	Brak danych	223	3,8 (1,1;6,5)	24
Poli 2010 ¹¹	Włochy	Brak danych	239	0,4 (0,0;2,7)	36
Sanchez (2010) ¹²	Francja	Brak danych	149	4,7	12
Serasil (2011) ¹³	Grecja	2004-2010	126	5,6	32
Surie (2010) ¹⁴	Holandia	2002-2004	110	2,7 (0,6;7,8)	38
Wilczynska (2011) ¹⁵	Wielka Brytania	2007-2008	110	2,7	34

*50% przypadków CTEPH było bezobjawowe

2.2.1.2 Chorobowość

Wyniki trzech badań epidemiologicznych z Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych wskazują, że chorobowość CTEPH w tych państwach wynosi odpowiednio 3,2/1 mln¹⁶ osób, 12,3-16,6/1 mln¹⁷ osób oraz 16-1082/1 mln osób¹⁸. Duże różnice w oszacowanych współczynnikach wynikają z różnic pomiędzy badanymi populacjami, kryteriami diagnostycznymi CTEPH i metodologią zbierania danych. Autorzy badania hiszpańskiego określili chorobowość na podstawie narodowego rejestru osób chorych na nadciśnienie płucne, którzy zostali zdiagnozowani w specjalistycznych ośrodkach w latach 1998-2006 i 2007-2008. Oszacowania dla Wielkiej Brytanii przeprowadzono na podstawie liczby pacjentów skierowanych do specjalistycznych ośrodków leczenia PH w latach 2010-2011. Natomiast do oszacowania chorobowości CTEPH w USA wykorzystano dane ubezpieczeń prywatnych i ubezpieczeń Medicare, które różniły się odsetkiem pacjentów z CTEPH, w zależności od zastosowanej metody diagnostycznej. Jednak w związku z tym, iż cewnikowanie prawego serca uznawane jest za najbardziej wiarygodną metodę diagnostyczną CTEPH słusznym wydaje się przyjąć szacunki chorobowości CTEPH w USA dla tej właśnie metody, które wyniosły 16/1 mln osób u pacjentów <65 r.ż. i 202/1 mln osób > 65 r.ż.

Wyniki raportu Orphanet¹⁹ wskazują, że chorobowość CTEPH wynosi 3/100 tys. osób. Co kwalifikuje CTEPH do grupy chorób rzadkich. Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie określa się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5/10 tys. osób²⁰ (w Polsce zgodnie z definicją Prezesa NFZ²¹ do chorób ultrarzadkich kwalifikuje się te występujące z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 osób).

Szacuje się, że 5-29% pacjentów z nadciśnieniem płucnym cierpi na CTEPH. Większość badań epidemiologicznych określa częstość występowania CTEPH u pacjentów z PH na poziomie 18-20%, przy czym w jednym badaniu amerykańskim odsetek ten wyniósł 5%, a w badaniu szwajcarskim 29%. Różnice w odsetku pacjentów z CTEPH wynikają przede wszystkim z różnic pomiędzy badanymi populacjami. W badaniu amerykańskim analizie poddano 43 pacjentów, stąd jest mało prawdopodobne, aby wyniki z tego badania można uogólnić na całą populację. Szczegółowe dane dotyczące badań przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Częstość występowania CTEPH wśród pacjentów z PH. Wyniki odnalezionych badań.

Badanie	Państwo	Okres analizy	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z CTEPH, %
Escribano-Subia 2012 ¹⁶	Hiszpania	1998-2008	1028	19
Hurdmen 2012 ²²	Wielka Brytania	2001-2010	1344	18
Mathur 2010 ²³	USA	2002-2008	43	5

Badanie	Państwo	Okres analizy	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z CTEPH, %
Health and Social Care Information Centre 2013 ²⁴	Wielka Brytania, Wyspy Normandzkie, Wyspa Man oraz Gibraltar	2009-2013	7782	19,2
Robinson 2010 ²⁵	Wielka Brytania	2005-?*	>250**	20
Tueller 2008 ²⁶	Szwajcaria	1999-2004	250	29

2.2.1.3 Nieoperowalne CTEPH i trwale/nawrotowe CTEPH po PEA

Wyniki większości odnalezionych badań przeprowadzonych w Europie wskazują, że wśród pacjentów z CTEPH, 27-41% stanowią osoby z nieoperowalnym CTEPH (iCTEPH) a 30-65% stanowią osoby, które przeszły endarterektomię płucną (ang. *Pulmonary EndArterectomy, PEA*) (Tab. 3). W najliczniejszym badaniu Pepke-Zaba 2011 przeprowadzonym głównie na terenie Europy (16 państw europejskich) wśród pacjentów z CTEPH odsetek przypadków iCTEPH wyniósł 36%, a odsetek pacjentów, którzy przeszli PEA wyniósł 57%.

Zgodnie z wynikami odnalezionych badań u 15-59% pacjentów z CTEPH, którzy przeszli PEA stwierdzono przetrwałe/nawrotowe PH (Tab. 4). W największym badaniu Pepke-Zaba 2011 przeprowadzonym głównie na terenie Europy odsetek ten wyniósł 17%.

Tab. 3. Odsetek pacjentów z nieoperowalnym CTEPH i odsetek pacjentów po PEA wśród pacjentów z CTEPH. Wyniki odnalezionych badań.

Badanie	Państwo	Okres analizy	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z iCTEPH, %	Odsetek pacjentów po PEA, %
Bonderman 2009 ²⁷	Austria	1996-2006	202	41	47
Pepke-Zaba 2011 ²⁸	Europa*	2007-2009	679	36	57
Saouti 2009 ²⁹	Holandia	1998-2007	120	33	60
Bonderman 2009 ²⁷	Niemcy	1996-2005	177	27	65
Condliffe 2008 ⁵	Wielka Brytania	2001-2006	469	32	50
Hagan 2010 ³⁰	Wielka Brytania	2002-2009	277	32	62
Hurdman 2012 ²²	Wielka Brytania	2001-2010	242	29	46

*badanie przeprowadzono w 26 ośrodkach europejskich i 1 ośrodku kanadyjskim (16 państw)

Tab. 4. Częstość występowania przetrwałego/nawrotowego PH u pacjentów z CTEPH, którzy przeszli PEA

Badanie	Państwo	Okres analizy	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z przetrwałym/nawrotowym PH po PEA, %
Bonderman 2007 ³¹	Austria	1992-2006	105	31
Bonderman 2009 ³³	Austria	1996-2006	101	32
Lankeit 2008 ³²	Austria	1994-2005	52	15
Skoro-Sajer 2009 ³³	Austria	1994-2006	45	31
Pepke-Zaba 2011 ²⁸	Europa*	2007-2009	386	17
van der Plas 2011 ³⁴	Holandia	2003-2009	71	34
Reesink 2006 ³⁵	Holandia	nie podano	29	31
Reesink 2007 ³⁶	Holandia	2003-2005	42	29
Surie 2012 ³⁷	Holandia	nie podano	73	33
Tscholl 2001 ³⁸	Niemcy	1995-2000	69	16
Condliffe 2008 ⁵	Wielka Brytania	2001-2006	162	30
Freed 2011 ³⁹	Wielka Brytania	1997-2007	306	31
Hagan 2010 ⁴⁰	Wielka Brytania	2006-2009	69	30
Suntharalingam 2007 ⁴¹	Wielka Brytania	2004-2006	87	59
D'Armini 2000 ⁴²	Włochy	1996-1999	33	15

2.2.2 Epidemiologia CTEPH w Polsce

[Redacted text block]

2.3 Etiologia i patogeneza

Za najważniejszy proces patofizjologiczny w CTEPH uważa się zwłóknienie pozostałości materiału zatorowego po ostrym epizodzie zatorowości płucnej, która jest najczęstszym powikłaniem zakrzepicy w układzie żylnym (głównie żył głębokich kończyn dolnych). Proces ten skutkuje mechanicznym zwężeniem tętnic płucnych i ich postępującą niedrożnością. Jednakże skrzepliny prowadzące do rozwoju CTEPH mogą powstawać także *in situ* w krążeniu płucnym. Proces ten jest inicjowany przez zaburzenia w kaskadzie krzepnięcia, w czynności komórek śródbłonka lub krwinek płytkowych, czyli elementów uczestniczących w procesie krzepnięcia.^{45,46} Zmiana zakrzepowa lub zapalna w łożysku płucnym prowadzi do zwężenia naczynia, a gdy jest ono dostatecznie duże następuje wzrost ciśnienia tętnicy płucnej i rozpoczyna się proces przebudowy naczyń płucnych, będący mechanizmem samonapędzającym postęp PH, nawet jeśli nie występują dalsze epizody zakrzepowo-zatorowe.⁶⁰

Możliwą rolę miejscowej zakrzepicy w zapoczątkowaniu procesu chorobowego podkreślają obserwowane u niektórych pacjentów zaburzenia czynności płytek krwi i biochemiczne cechy środowiska prozakrzepowego. W większości przypadków CTEPH nie udaje się wyjaśnić, czy zakrzepica *in situ* lub dysfunkcja płytek jest przyczyną czy następstwem choroby. W usuniętych podczas endarterektomii tętnic płucnych tkankach powszechnie stwierdza się nacieki zapalne. Badania nad tromboliną ujawniły, że u 10% takich chorych, stwierdza się obecność antykoagulantu toczniowego, a u 20% - przeciwciał antyfosfolipidowych, antykoagulantu toczniowego lub obu substancji. Wykazano, że poziom osoczonego czynnika VII, białka związanego z pierwotną i nawrotową zakrzepicą żylną, jest podwyższony u 39% chorych z CTEPH, przy jednoczesnym barku zaburzeń fibrynolizy. Zmiany zwężające w dystalnych tętnicach płucnych w obszarach z zachowanym przepływem mogą się wiązać z wieloma różnymi czynnikami, jak np. siły ścinające, ciśnienie, zapalenie i uwalnianie cytokin oraz mediatorów wazotroficzných.⁶⁰

Dotychczas żadnych swoistych mutacji genowych nie powiązano z rozwojem CTEPH.⁶⁰

Czynniki ryzyka rozwinięcia CTEPH przedstawiono poniżej.

Tab. 5. Czynniki ryzyka związane z CTEPH.⁶⁴

Niezależne kliniczne czynniki ryzyka CTEPH
<ul style="list-style-type: none"> • splenektomia • przetoka przedsionkowo-komorowa • przewlekłe choroby zapalne (zapalenie szpiku, nieswoiste zapalenie jelit) • choroby nowotworowe • terapia zastępcza hormonu tarczycy
Czynniki ryzyka CTEPH po objawowej PE
<ul style="list-style-type: none"> • przebyta PE • młody wiek • znaczne wyjściowe ubytki perfuzji • idiopatyczna charakter PE
Plazmatyczne czynniki ryzyka CTEPH
<ul style="list-style-type: none"> • podwyższony poziom czynnika VIII > 250% • przeciwciała antyfosfolipidowe/antykoagulant toczeniowy • mutacje fibryno geny • zaburzenia w kaskadzie krzepnięcia

2.4 Klasyfikacja

Zgodnie z uaktualnioną klasyfikacją nadciśnienia płucnego przyjętą podczas 5-go Światowego Sympozjum dotyczącego PH w Nicei (Francja) w 2013 r. CTEPH stanowi Grupę 4. klasyfikacji nadciśnienia płucnego (Tab. 6). Klasyfikacja ta dzieli stany chorobowe przebiegające z PH na podstawie cech patomorfologicznych, patofizjologicznych i specyfiki leczenia.

Nadciśnienie płucne można podzielić także ze względu na wartości parametrów hemodynamicznych t.j. PCWP, PAP, CO (Tab. 6). Zgodnie z tym podziałem CTEPH cechuje się obecnością przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego.

W zależności od lokalizacji oraz morfologii zmian w naczyniach płucnych wyróżnia się 4 typy CTEPH (Tab. 8). CTEPH można również podzielić na dystalne oraz proksymalne ze względu na umiejscowienie skrzepów w tętnicach płucnych. Jednakże nie ma dobrze określonych kryteriów różnicowania między zawężającymi zmianami proksymalnymi i dystalnymi w CTEPH.⁶⁰

Tab. 6. Uaktualniona klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (Nicea, 2013).⁴⁷

Nr.	Grupa PH	Pochodzenie PH
1	Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)	1.1 Idiopatyczne 1.2 „Dziedziczne” 1.2.1 BMPR2* 1.2.2 ALK-1**, endoglina, SMAD9, CAV1***, KCNK3 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 Wrodzone wady serca 1.4.5 Schistosomatoza
1'	Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włósniczek płucnych	-
1''	Przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków	-
2	Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca	2.1 Zaburzenia czynności skurczowej 2.2 Zaburzenia czynności rozkurczowej 2.3 Wady zastawkowe 2.4 Wrodzona/nabyta niedrożność drogi dopływu/odpływu krwi z lewego serca i wrodzone kardiomiopatie
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 (CTEPH)	-

Nr.	Grupa PH	Pochodzenie PH
5	Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie	5.1 Choroby układu krwiotocznego: przewlekła niedokrwistość hemolityczna, choroby rozrostowe szpiku, splenektomia 5.2 Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna z komórkami Langerhansa, limfangioleiomiomatoza (naczyniakowatość limfatyczna) 5.3 Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy 5.4 Inne: obturacja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek leczona metodą dializy, nadciśnienie w segmentalnych tętnicach płucnych
* BMPR2 – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości ** ALK-1 – gen aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1 *** CAV-1 – kaweolina typu 1 **** HIV – ludzki wirus zespołu nabytej odporności		

Tab. 7. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego.⁶⁰

Definicja	Cechy	Grupa kliniczna według klasyfikacji Dana Point z 2008 r. ⁴⁷
Nadciśnienie płucne (PH)	<ul style="list-style-type: none"> • średnie PAP ≥ 25 mmHg 	wszystkie
Przedwłośniczkowe PH	<ul style="list-style-type: none"> • średnie PAP ≥ 25 mmHg • PCWP ≤ 15 mmHg • CO prawidłowy albo zmniejszony 	tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) (grupa 1) PH w przebiegu chorób płuc (grupa 3) przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH (grupa 4) PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie (grupa 5)
Pozawłośniczkowe PH	<ul style="list-style-type: none"> • średnie PAP ≥ 25 mmHg • PCWP ≥ 15 mmHg • CO prawidłowy lub zmniejszony 	PH w przebiegu chorób lewego serca (grupa 2)

Tab. 8. Klasyfikacja morfologiczna CTEPH.⁴⁸

Typ	Morfologia
1.	świeża lub zorganizowana skrzeplina w głównych lub pławowych tętnicach płucnych
2.	pogrubienie i włóknienie błony wewnętrznej, bez widocznej zorganizowanej skrzepliny, zlokalizowane proksymalnie do tętnic segmentalnych
3.	włóknienie i pogrubienie błony wewnętrznej obejmujące dystalne (segmentalne, subsegmentalne) naczynia płucne, bez widocznej zorganizowanej skrzepliny
4.	waskulopatia małych tętniczek, bez widocznego materiału zatorowego

2.5 Obraz kliniczny

Niezależnie od patomechanizmu choroby objawy kliniczne CTEPH pojawiają się dopiero wtedy, gdy co najmniej 40% łożyska płucnego ulegnie zamknięciu.⁴⁹ Objawy kliniczne są początkowo niecharakterystyczne i obejmują spadek wydolności fizycznej, ból w klatce piersiowej, duszność wysiłkową (w późniejszym okresie spoczynkową), omdlenia, krwioplucie, tachykardię i zwiększenie częstości oddychania.⁵⁰ W późniejszym zaawansowanym okresie choroby oprócz zmniejszonej tolerancji wysiłku występują objawy prawokomorowej niewydolności serca (obrzęki obwodowe, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby i puchlina brzuszna). Przeżycie chorych od chwili wystąpienia pierwszych objawów niewyrównania krążenia jest w tym wypadku krótkie, najwyżej kilkuletnie.⁵¹

Nieswoistymi objawami przedmiotowymi występującymi w CTEPH są sinica centralna, wzmocnienie i rozdwojenie II tonu nad tętnicą płucną, szmer rozkurczowy nad zastawką tętnicy płucnej, szmer skurczowy niedomykalności trójdzielnej, przepełnienie żył szyjnych oraz obrzęki kończyn dolnych. Objawem o wysokiej specyficzności, ale niskiej czułości, stwierdzanym u około 10% pacjentów z CTEPH, jest szmer nad obwodowymi polami płucnymi, najczęściej dolnymi, związany z turbulentnym przepływem krwi przez zamknięte częściowo naczynia.⁵²

Narzędziem służącym do klasyfikacji ciężkości objawów nadciśnienia płucnego w czasie przebiegu choroby jest klasyfikacja czynnościowa zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*, NYHA) zgodnie z klasyfikacją WHO.⁶⁰ Klasyfikacja NYHA/WHO oparta jest na zależności pomiędzy występowaniem objawów klinicznych (duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, stan przedomdleniowy), a wielkością wywołującego je wysiłku. Klasyfikacja ta obejmuje 4 klasy:

- klasa I – aktywność fizyczna bez ograniczeń,
- klasa II – łagodne ograniczenie aktywności fizycznej,
- klasa III – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej,
- klasa IV – niemożność wykonania jakiegokolwiek wysiłku bez wystąpienia dolegliwości.⁶⁰

Tab. 9. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym (NYHA, zmodyfikowana przez WHO).⁶⁰

Klasa	Opis
I	Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń zwykłej aktywności fizycznej – zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności, zmęczenia, nie wywołuje bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.
II	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność fizyczna nasila duszność, zmęczenie, powoduje ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.

Klasa	Opis
III	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej - bez dolegliwości w spoczynku, ale minimalna, zwykła aktywność fizyczna nasila duszność i zmęczenie, powoduje ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
IV	Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej, mogą wystąpić objawy prawej komorowej niewydolności serca, w spoczynku może występować duszność i/lub zmęczenie, a objawy są nasilone przez wszelką aktywność fizyczną.

2.6 Diagnostyka

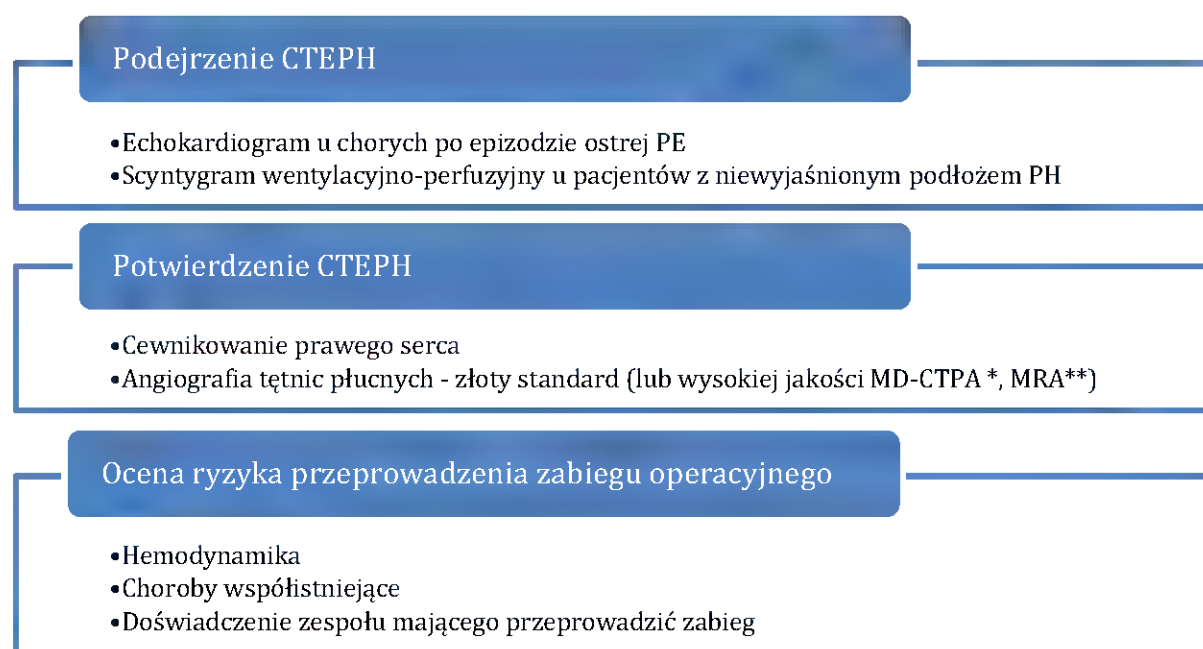
Podstawowymi elementami diagnostyki CTEPH są scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc oraz angiografia tętnicy płucnej. Prawidłowy obraz scyntygrafii wyklucza rozpoznanie CTEPH.⁵³ Natomiast, jeśli wynik scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej jest nieokreślony lub wskazuje na ubytki perfuzji należy wykonać wielorzędkową tomografię komputerową. Nieprawidłowości wykazane w powyższych badaniach wskazujące na CTEPH zmuszają do rozszerzenia diagnostyki o techniki inwazyjne takie jak RHC lub angiografię płucną. Koronarografia jest wskazana u kandydatów do PEA i chorych z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej.⁶⁰

Ostatecznie rozpoznanie CTEPH ustala się na podstawie przedwłośniczkowego PH (średnie PAP \geq 25 mm Hg, PCWP \leq 15 mm Hg, PVR $>$ 2 j. Wooda) u chorych z licznymi przewlekłymi/zorganizowanymi zawężającymi zakrzepami w sprężystych tętnicach płucnych (główne [pień, prawa i lewa], płatowe, segmentalne, subsegmentalne).⁶⁰

Angiografia tętnicy płucnej wraz z oceną hemodynamiczną krążenia płucnego jest również niezbędnym narzędziem przy kwalifikacji pacjenta do leczenia operacyjnego. Decyzja o leczeniu operacyjnym podejmowana jest na podstawie oceny ciężkości objawów klinicznych, ilości materiału zatorowego i jego dostępności chirurgicznej, a także stopnia upośledzenia krążenia płucnego i obecności chorób współistniejących. Kwalifikacja pacjentów do leczenia operacyjnego powinna być przeprowadzona po skrupulatnej ocenie w doświadczonym ośrodku oraz po dyskusji pomiędzy kardiologami, radiologami i kardiochirurgami.^{53,56}

Algorytm diagnostyczny CTEPH przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny CTEPH i ocena możliwości przeprowadzenia operacji.^{54,60}



*Wielorzędowa angiografia tomografii komputerowej tętnic płucnych (ang. *MultiDetector Computed Tomography Pulmonary Angiography*)

** Angiografia rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Angiogram*)

2.7 Leczenie

2.7.1 Leczenie zabiegowe

Metodą leczenia z wyboru u pacjentów z CTEPH z proksymalną lokalizacją zmian zakrzepowo-zatorowych i niskim ryzykiem operacyjnym jest chirurgiczna endarterektomia tętnic płucnych.⁵⁵ Chirurgiczna endarterektomia tętnic płucnych obejmuje usunięcie materiału zatorowego z tętnic płucnych podczas zabiegu z zatrzymaniem krążenia, w głębokiej hipotermii. Stopień zmniejszenia nadciśnienia płucnego jest różny, ale w wielu przypadkach może ono ustąpić całkowicie z przywróceniem hemodynamiki płucnej do normy lub blisko normy. Powikłaniem niekompletnej endarterektomii może być przetrwałe nadciśnienie płucne, występujące również w skutek znacznej wtórnej waskulopatii.⁵⁶

2.7.2 Leczenie farmakologiczne

Farmakoterapia może okazać się jedyną opcją terapeutyczną w przypadku⁵⁷:

- pacjentów, u których przeprowadzenie endarterektomii tętnic płucnych jest niemożliwe z powodu stopnia zaawansowania choroby (jedyna możliwość przeszczep płuc/serca);
- pacjentów, u których przeprowadzenie operacji jest przeciwwskazane z powodu chorób współistniejących;

- pacjentów znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka z bardzo złą hemodynamiką przeprowadzenia PEA;
- pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem płucnym po przeprowadzonej PEA, ze zmianami dystalnymi.

Pierwszym lekiem zarejestrowanym w UE w leczeniu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym jest riocyguat (Adempas®). Riocyguat został dopuszczony do obrotu na terenie UE 27 marca 2014 r.⁵⁸

Do tej pory w leczeniu CTEPH wykorzystywano leki o udowodnionej skuteczności w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, ze względu na wiele wspólnych elementów patogenezy PAH i CTEPH.⁵⁶ Jakkolwiek, dane dotyczące skuteczności ich stosowania w CTEPH są ograniczone.⁵⁹

W leczeniu PAH stosuje się następujące grupy leków:

- prostanoidy (epoprostenol, iloprost, treprostynil, beraprost);
- antagoniści receptora endoteliny (bozentan, sitaksentan, ambrisentan);
- inhibitory fosfodiestrazy typu 5 (syldenafil, tadalafil).⁶⁰

2.7.3 Leczenie wspomagające

Zalecenia dotyczące leczenia wspomagającego nie są poparte badaniami z randomizacją, a opierają się przede wszystkim na opiniach ekspertów.⁶⁰

W leczeniu wspomagającym w CTEPH wykorzystuje się:

- leki przeciwzakrzepowe;
- leki moczopędne;
- tlenoterapię

a w przypadkach szczególnych również:

- digoksynę
- blokery kanału wapniowego.⁶⁵

Leczenie wspomagające odznacza się stosunkowo niską efektywnością w leczeniu CTEPH, ze względu na fakt, iż nie hamuje postępu choroby.

2.8 Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego w terapii CTEPH przeszukano bazy medyczne MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Odnalezione wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej.

2.8.1 Wytyczne leczenia CTEPH w Polsce

W zakresie rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego Polskie Towarzystwo Kardiologiczne opiera się na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2009 roku, których pełna wersja została przetłumaczona i zamieszczona w suplemencie „Kardiologii Polskiej”.⁶⁰

2.8.2 Europejskiego Towarzystwo Kardiologiczne (ESC)³

W 2009 roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) we współpracy z Europejskim Towarzystwem Oddechowym (ERS) oraz Międzynarodowym Towarzystwem Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT) wydało wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, w tym rozpoznania i leczenia CTEPH. W momencie powstawania wytycznych riocyguat (Adempas®) nie był dopuszczony do obrotu na terenie Europy oraz USA.

Zgodnie z powyższymi wytycznymi pacjenci z CTEPH powinni otrzymywać leki przeciwzakrzepowe do końca życia, tak aby docelowy INR wynosił 2,0-3,0. Decyzja co do sposobu leczenia powinna zostać podjęta w doświadczonym ośrodku, na podstawie interdyscyplinarnej dyskusji między internistami, radiologami i chirurgami. Endarterektomia tętnic płucnych jest leczeniem z wyboru u pacjentów z CTEPH i może prowadzić do wyleczenia. Z reguły chorego nie należy uznawać za nieoperowalnego, dopóki jego przypadek nie zostanie rozpatrzony przez doświadczonego chirurga. Decyzja o leczeniu operacyjnym zależy od zakresu i umiejscowienia skrzeplin w odniesieniu do stopnia PH, wieku oraz współistniejących chorób. Wskazaniem do PEA są zorganizowane skrzepliny proksymalne, natomiast bardziej dystalne zwichnięcia mogą uniemożliwić przeprowadzenie operacji. Po skutecznej PEA można oczekiwać szybkiego i dużego spadku PVR oraz prawie całkowitej normalizacji hemodynamiki. W wybranych przypadkach CTEPH może mieć zastosowanie farmakoterapia swoista dla PAH, w szczególności jeśli:

- chory nie może być leczony operacyjnie;
- uznaje się, że leczenie przedoperacyjne jest właściwe i poprawi hemodynamikę;
- chory ma trwałe bądź nawracające CTEPH po endarterektomii tętnicy płucnej.

Przeszczepienie obu płuc jest opcją terapeutyczną w zaawansowanych przypadkach, w których nie można zastosować PEA.

Zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania w przewlekłym zakrzepowozatorowym nadciśnieniu płucnym zestawiono w Tab. 10 i Tab. 11. Opis klasyfikacji siły zaleceń i poziomu wiarygodności danych przedstawiono odpowiednio w Tab. 12 i w Tab. 13.

Tab. 10. Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej PH (ESC 2009³).

Zalecenie	Klasyfikacja siły zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Zaleca się scyntygraf wentylacyjno-perfuzyjny u chorych z niewyjaśnioną przyczyną PH w celu wykluczenia CTEPH.	I	C
CT z angiografią kontrastową tętnicy płucnej jest wskazana w diagnostyce chorych z CTEPH.	I	C
Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej jest wskazane jako badanie przesiewowe w kierunku nadciśnienia wrotnego.	I	C
HRCT należy rozważyć u wszystkich chorych z PH.	IIa	C
Tradycyjną arteriografię płucną należy rozważyć w diagnostyce chorych z CTEPH.	IIa	C
HRCT - tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. <i>High Resolution Computed Tomography</i>)		

Tab. 11. Zalecenia dotyczące postępowania w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym (ESC 2009³).

Zalecenie	Klasyfikacja siły zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Rozpoznanie CTEPH ustala się na podstawie obecności przedwłośniczkowego PH (średnie PAP \geq 25 mm Hg, PCWP \leq 5 mm Hg, PVR $>$ 2 j. Wooda) u chorych z licznymi przewlekłymi/zorganizowanymi z wążającymi skrzeplinami/zatorami w sprężystych tętnicach płucnych (pień, prawa, lewa, płatowe, segmentalne, subsegmentalne).	I	C
U chorych z CTEPH wskazane jest leczenie przeciwzakrzepowe przez całe życie.	I	C
Chirurgiczna endarterektomia płucna jest zalecanym sposobem leczenia chorych z CTEPH.	I	C
Gdy scyntygrafia perfuzyjna i/lub angiografia CT wykazuje zmiany wskazujące na CTEPH, chorego należy przekazać do ośrodka z odpowiednim doświadczeniem w chirurgicznej endarterektomii płucnej.	IIa	C
Chorych należy kwalifikować do operacji na podstawie rozległości i umiejscowienia zorganizowanych skrzeplin, stopnia PH i obecności chorób w spóźniejących.	IIa	C
Farmakoterapia swoista dla PAH może być wskazana u wybranych chorych z CTEPH, np. niebędących kandydatami do operacji lub z trwałym bądź nawrotowym CTEPH po zabiegu endarterektomii tętnic płucnych.	IIb	C

Tab. 12. Klasyfikacja siły zaleceń (ESC 2009³).

Klasyfikacja siły zaleceń	Definicja
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny.
Klasa II	Istnieją sprzeczne dowody i rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danego sposobu leczenia lub procedury.
Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie przemawiające na korzyść stosowania danego sposobu leczenia lub procedury.
Klasa IIb	Dowody/opinie w niewystarczający sposób potwierdzają skuteczność/przydatność metody.
Klasa III	Istnieją dowody i powszechne przekonanie, że stosowane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w określonych przypadkach może być szkodliwa.

Tab. 13. Poziom wiarygodności danych (ESC 2009³).

Poziom wiarygodności danych	Definicja
Poziom wiarygodności A	Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz.
Poziom wiarygodności B	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji.
Poziom wiarygodności C	Zgodność opinii ekspertów i/lub dane z niewielkich badań, badań retrospektywnych lub rejestrów.

2.8.3 Amerykańskie Stowarzyszenie Serca (AHA)⁶¹

W 2011 Amerykańskie Stowarzyszenie Serca (AHA) wydało wytyczne dotyczące postępowania w zatorowości płucnej, zakrzepicy żył głębokich i przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym. W momencie powstawania wytycznych riocyguat (Adempas®) nie był dopuszczony do obrotu na terenie USA.

Zgodnie z wytycznymi AHA terapią z wyboru u pacjentów z CTEPH jest endarterektomia tętnic płucnych. Przeprowadzenie endarterektomii płucnej należy rozważyć u wszystkich pacjentów z CTEPH, u których występują objawy pogorszenia parametrów hemodynamicznych i oddychania zarówno podczas spoczynku oraz wysiłku. Ponadto przed oceną możliwości przeprowadzenia PEA, należy zastosować standardowe postępowanie medyczne, w tym terapię warfaryną do uzyskania wartości INR w zakresie od 2 do 3. Leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną zmniejsza ryzyko nawrotowej zatorowości płucnej i zalecane jest u pacjentów z CTEPH do końca życia.

W powyższych wytycznych zalecono, aby terapię farmakologiczną CTEPH rozważyć jedynie u pacjentów uznanych za nieoperowalnych przez interdyscyplinarny zespół specjalistów z dużym doświadczeniem chirurgicznym lub w przypadku pacjentów, u których pomimo przeprowadzenia PEA obserwuje się ograniczenie wydolności fizycznej lub zaburzenia hemodynamiczne. U pacjentów z upośledzeniem parametrów

hemodynamicznych po PEA należy na początku rozważyć ponowne przeprowadzenia PEA w ośrodku z większym doświadczeniem w leczeniu operacyjnym pacjentów z CTEPH. Podsumowanie rekomendacji przedstawiono w Tab. 14. Opis klasyfikacji siły zaleceń i poziomu wiarygodności danych przedstawiono odpowiednio w Tab. 15 i w Tab. 16.

Tab. 14. Zalecenia dotyczące postępowania w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym (AHA 2011⁶¹).

Zalecenie	Klasyfikacja siły zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Pacjentów z obiektywnie stwierdzonym CTEPH należy niezwłocznie ocenić pod kątem przeprowadzenia PEA, nawet jeśli obserwowane objawy choroby są łagodne.	I	B
Pacjenci z obiektywnie stwierdzonym CTEPH powinni otrzymywać terapię przeciwzakrzepową, jeśli nie występują ku temu przeciwwskazania.	I	C
Terapia farmakologiczna typowa dla PAH może być rozważona do stosowania u pacjentów z CTEPH, którzy nie kwalifikują się do PEA (występują przeciwwskazania lub pacjent nie wyraził zgody na operację) lub u pacjentów z przetrwałym PH po przeprowadzeniu PEA, niekwalifikujących się do kolejnej operacji w innym ośrodku.	IIb	B
Terapia farmakologiczna typowa dla PAH nie powinna być stosowana zamiast PEA lub spowodować opóźnienia oceny pacjentów z CTEPH pod kątem przeprowadzenia pierwszej bądź kolejnej PEA.	III	B

Tab. 15. Klasyfikacja siły zaleceń (AHA 2011⁶¹).

Klasyfikacja siły zaleceń	Definicja
Klasa I	Dana procedura lub sposób leczenia powinien być wykonany/wprowadzony.
Klasa IIa	Wydaje się zasadnym, aby dana procedura lub sposób leczenia była wykonana/wprowadzona.
Klasa IIb	Dana procedura lub sposób leczenia mogą być rozważone.
Klasa III	Istnieją dowody i powszechne przekonanie, że stosowane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w określonych przypadkach może być szkodliwa.

Tab. 16. Poziom wiarygodności danych (AHA 2011⁶¹).

Poziom wiarygodności danych	Definicja
Poziom wiarygodności A	Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją lub meta analiz.
Poziom wiarygodności B	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji.
Poziom wiarygodności C	Zgodność opinii ekspertów i/lub dane z niewielkich badań, badań retrospektywnych lub rejestrów.

2.8.4 Interwencje rekomendowane i stosowane w terapii CTEPH

W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie odnalezionych wytycznych w terapii CTEPH. Podczas przygotowywania poniższych wytycznych riocyguat (Adempas®) nie był zarejestrowany w leczeniu CTEPH. 8 października 2013 r. Adempas® został dopuszczony do obrotu na terenie USA⁶², 22 stycznia 2014 r. na terenie Kanady, Szwajcarii oraz Japonii⁶³, natomiast 27 marca 2014 r. na terenie UE.⁵⁸

Tab. 17

Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w terapii CTEPH.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
AHA (USA/2011) ⁶¹	Postępowanie w CTEPH	<p>Pacjentów z obiektywnie stwierdzonym CTEPH należy niezwłocznie ocenić pod kątem przeprowadzenia PEA, nawet jeśli obserwowane objawy choroby są łagodne.</p> <p>Pacjenci z obiektywnie stwierdzonym CTEPH powinni otrzymywać terapię przeciwzakrzepową, jeśli nie występują ku temu przeciwwskazania.</p> <p>Terapia farmakologiczna typowa dla PAH może być rozważona do stosowania u pacjentów z CTEPH, którzy nie kwalifikują się do PEA (występują przeciwwskazania lub pacjent nie wyraził zgody na operację) lub u pacjentów z przetrwałym PH po przeprowadzeniu PEA, niekwalifikujących się do kolejnej operacji w innym ośrodku.</p> <p>Terapia farmakologiczna typowa dla PAH nie powinna być stosowana zamiast PEA lub spowodować opóźnienia oceny pacjentów z CTEPH pod kątem przeprowadzenia pierwszej bądź kolejnej PEA.</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Konsensus z konferencji przeprowadzonej w Kolonii (Niemcy/2011) ⁶⁴	Diagnostyka i postępowanie w CTEPH	<p>Chorzy z CTEPH powinni otrzymywać terapię przeciwzakrzepową przez całe życie zwykle przy użyciu antagonistów witaminy K w takich dawkach, aby docelowy INR wynosił 2,0-3,0.</p> <p>Pacjenci operowalni – należy jak najszybciej przeprowadzić PEA. U pacjentów wysokiego ryzyka decyzja o momencie przeprowadzenia operacji i o stosowaniu terapii farmakologicznej przed operacją powinna być podjęta razem z chirurgiem, który będzie przeprowadzał PEA.</p> <p>Pacjenci operowalni nie zakwalifikowani do PEA (przeciwskazania, odmowa pacjentów); technicznie nieoperowalni pacjenci – jeśli PEA nie jest możliwa do przeprowadzenia należy rozważyć terapię farmakologiczną typową dla PAH.</p> <p>Pacjenci z przetrwałym/nawrotowym PH po PEA – należy rozważyć ponowne przeprowadzenie PEA; jeśli ponowna PEA nie jest możliwa należy rozważyć terapię farmakologiczną typową dla PAH.</p> <p>Terapia farmakologiczna:</p> <p>Stosowanie leków typowych dla PAH należy rozważyć przede wszystkim u pacjentów z nieoperowalnym CTEPH. Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić dokładną diagnostykę, w tym konsultację z chirurgiem wykonującym PEA, w celu wykluczenia możliwości jej przeprowadzenia i wykluczenia innych przyczyn PH. W związku z brakiem wystarczających dowodów na skuteczność leków typowych w PAH w terapii CTEPH, leczenie należy prowadzić przez określony czas, po którym oceni się skuteczność terapii i zasadność jej kontynuowania.</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje												
CTEPH Clinical Practice Guideline Development Committee i Canadian Thoracic Society Canadian Respiratory Guidelines Committee (Kanada/2010) ⁶⁵	Diagnostyka i postępowanie w CTEPH	<p>Operowalne CTEPH: terapia epoprostenolem jest zalecana w ciężkich przypadkach CTEPH przed PEA; PEA jest terapią z wyboru u pacjentów z operowalnym CTEPH.</p> <p>U pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub trwałym/nawrotowym CTEPH po PEA, którzy pozostają w III/IV klasie czynnościowej WHO pomimo optymalnej terapii farmakologicznej, należy ocenić możliwość przeprowadzenia przeszczepu płuc.</p> <p>Terapia farmakologiczna:</p>												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="627 589 930 622">Populacja</th> <th data-bbox="930 589 1185 622">Interwencja</th> <th data-bbox="1185 589 1407 622">Rekomendacja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="627 622 930 696" rowspan="4">CTEPH</td> <td data-bbox="930 622 1185 696">Leki przeciwzakrzepowe</td> <td data-bbox="1185 622 1407 696">Tak</td> </tr> <tr> <td data-bbox="930 696 1185 831">Blokery kanału wapniowego</td> <td data-bbox="1185 696 1407 831">Nie zalecane stosowanie wysokich dawek.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="930 831 1185 965">Digoksyna</td> <td data-bbox="1185 831 1407 965">Nie jest zalecana jako rutynowa terapia.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="930 965 1185 1066">Tlenoterapia</td> <td data-bbox="1185 965 1407 1066">U pacjentów z hipoksemią w spoczynku.</td> </tr> </tbody> </table>	Populacja	Interwencja	Rekomendacja	CTEPH	Leki przeciwzakrzepowe	Tak	Blokery kanału wapniowego	Nie zalecane stosowanie wysokich dawek.	Digoksyna	Nie jest zalecana jako rutynowa terapia.	Tlenoterapia	U pacjentów z hipoksemią w spoczynku.
		Populacja	Interwencja	Rekomendacja										
		CTEPH	Leki przeciwzakrzepowe	Tak										
			Blokery kanału wapniowego	Nie zalecane stosowanie wysokich dawek.										
			Digoksyna	Nie jest zalecana jako rutynowa terapia.										
			Tlenoterapia	U pacjentów z hipoksemią w spoczynku.										
		Nieoperowalne CTEPH	Bozentan (monoterapia)	Tak										
			Syldenafile (monoterapia)	Tak										
			Leki z grupy prostanoidów (monoterapia pozajelitowa): epoprostenol lub treprostynil	Tak										
		Przetrwale/nawrotowe PH po PEA	Bozentan (monoterapia)	Tak										
			Syldenafile (monoterapia)	Tak										
Leki z grupy prostanoidów (monoterapia pozajelitowa): epoprostenol lub treprostynil	Tak* *jeśli doustna terapia lekami typowymi w PAH nie przyniosła rezultatów lub była źle tolerowana.													
Nieoperowalne CTEPH lub przetrwale/nawrotowe PH po PEA	Terapia skojarzona lekami typowymi dla PAH	Nie												

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
ESC (2009) ³	Rozpoznawanie i leczenie nadciśnienia płucnego	<p>U chorych z CTEPH wskazane jest leczenie przeciwzakrzepowe przez całe życie.</p> <p>Chirurgiczna endarterektomia płucna jest zalecanym sposobem leczenia chorych z CTEPH.</p> <p>Gdy scyntygrafia perfuzyjna i/lub angiografia CT wykazuje zmiany wskazujące na CTEPH, chorego należy przekazać do ośrodka z odpowiednim doświadczeniem w chirurgicznej endarterektomii płucnej.</p> <p>Chorych należy kwalifikować do operacji na podstawie rozległości i umiejscowienia zorganizowanych skrzeplin, stopnia PH i obecności chorób współistniejących.</p> <p>Farmakoterapia swoista dla PAH może być wskazana u wybranych chorych z CTEPH, np. niebędących kandydatami do operacji lub z trwałym bądź nawrotowym CTEPH po zabiegu endarterektomii tętnic płucnych.</p>

2.9 Przebieg naturalny i rokowanie

Wiek pacjentów z nowozdiagnozowanym CTEPH wynosi średnio 60 lat.²⁴ CTEPH, zwłaszcza w zaawansowanym okresie, pozostawione bez specyficznego leczenia ma bardzo złe rokowanie. Szacuje się, że około 9% nowozdiagnozowanych przypadków CTEPH, zakończy się zgonem pacjenta w przeciągu 10 miesięcy. Śmiertelność nieleczonych pacjentów w ciągu 5 lat od zdiagnozowania choroby wynosi 90%.⁶⁶

Jednym z czynników rokowniczych w CTEPH jest wartość średniego PAP. Lewczuk i wsp.⁶⁷ wykazali, że średnie PAP poniżej 30 mmHg u pacjentów z CTEPH wiązało się z 12-procentową śmiertelnością w trakcie 18,7-miesięcznej obserwacji, natomiast średnie PAP powyżej 30 mmHg wiązało się z 50-procentową śmiertelnością w tym samym okresie czasu. W badaniu obserwacyjnym Riedel i wsp.⁶⁸ wykazali, że śmiertelność pacjentów z CTEPH ze średnim PAP powyżej 30 mmHg i 50 mmHg leczonych objawowo wyniosła odpowiednio ponad 30% i ponad 80% w trakcie 4,8-letniej obserwacji.

Kolejnym czynnikiem rokowniczym jest wartość PVR. Wysoki PVR, związany z chorobą małych naczyń, wiąże się z wyższą śmiertelnością krótko- i długoterminową. Z obserwacji przeprowadzonych we Francji wynika, iż przy oporze płucnym nieprzekraczającym 900 dyn*sec/cm⁵, zmierzonym przedoperacyjnie, śmiertelność wynosiła 4%, natomiast przy PVR 900–1200 dyn*sec/cm⁵ wzrastała do 10%.⁴⁹ Wartość PVR okazała się także ważnym czynnikiem niekorzystnego rokowania po leczeniu operacyjnym (PEA). W obserwacji Jamiesona i wsp.⁶⁹ pooperacyjna wartość PVR>500 wiązała się z 30,6-procentową śmiertelnością, a mniejszy opór – zaledwie 0,9-procentową.

Innym mocnym czynnikiem predykcyjnym przeżywalności w CTEPH jest klasa czynnościowa wg WHO. W I klasie, w przypadku braku leczenia szacowana przeżywalność wynosi 6 lat, podczas gdy w IV – zaledwie 0,5 roku.⁶⁰

3 INTERWENCJA – Riocyguat (Adempas®)

Produkt leczniczy Adempas® dnia 20 grudnia 2007 r. otrzymał, nadany przez EMA, status leku sierociego (lek stosowany w rzadkich chorobach) ze względu na małą liczbę pacjentów z CTEPH lub PAH, przez co choroby te uważa się za rzadko występujące.⁷⁰ Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie określa się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5/10 tys. osób.²⁰

Rozdział dotyczący riocyguatu (Adempas®) opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁷¹

Nazwa międzynarodowa	Riocyguat
Nazwa handlowa	Adempas®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	C02KX05 (Leki obniżające ciśnienie stosowane w tętnicznym nadciśnieniu płucnym)
Postać	Tabletka powlekana
Dawka	0,5 mg
Droga podania	Doustna
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	27.03.2014 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	██████████ ██████████ ██████████
Podmiot odpowiedzialny	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 13353 Berlin, Niemcy

Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej (sGC), enzymu w układzie sercowo-naczyniowym i receptora dla tlenku azotu (NO). Gdy NO wiąże się z sGC, enzym katalizuje syntezę cząsteczki sygnalizacyjnej cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Wewnątrzkomórkowy cGMP odgrywa ważną rolę w procesach regulacyjnych, które mają wpływ na napięcie naczyniowe, proliferację, włóknienie i zapalenie.

Riocyguat ma podwójny mechanizm działania: uwrażliwia sGC na endogenne NO poprzez stabilizację wiązania NO-sGC oraz stymuluje bezpośrednio sGC, niezależnie od NO. Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP i prowadzi do zwiększenia wytwarzania

cGMP, co z kolei prowadzi to do znacznej poprawy naczyniowej hemodynamiki płucnej i zwiększenia wydolności wysiłkowej.

3.1 Wskazania

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)

Adempas® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II do III wg WHO:

- z nieoperowanym CTEPH;
- z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym,

w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)

Adempas® w monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) z klasą czynnościową II/III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

Skuteczność wykazano wśród populacji pacjentów z PAH z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego PAH lub PAH związanego z chorobą tkanki łącznej.

3.2 Dawkowanie

Leczenie należy rozpoczynać tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu CTEPH lub PAH.

Dostosowanie dawki

Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie. Tabletki należy przyjmować trzy razy na dobę, w odstępie około 6 do 8 godzin.

Dawkę należy zwiększać co 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi ≥ 95 mmHg i pacjent nie ma objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. U niektórych pacjentów z PAH możliwe jest uzyskanie odpowiedniej odpowiedzi w teście 6-minutowego marszu (6MWD) przy dawce 1,5 mg trzy razy na dobę. Jeśli skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg, dawkę należy utrzymać, pod warunkiem, że pacjent nie wykazuje objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. Jeśli w jakimkolwiek czasie podczas fazy zwiększania dawki skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg i pacjent wykazuje objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia, aktualną dawkę należy zmniejszyć o 0,5 mg trzy razy na dobę.

Dawka podtrzymująca

Ustaloną dawkę indywidualną należy podtrzymać, chyba że wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia. Maksymalna całkowita dawka dobową to

7,5 mg. Jeśli pominięto dawkę, leczenie należy kontynuować przyjmując następną dawkę zgodnie z planem.

W przypadku nietolerancji należy w każdej chwili rozważyć zmniejszenie dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Indywidualne dostosowanie dawki na początku leczenia umożliwia dopasowanie dawki do potrzeb pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności riocyguatu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych klinicznych. Dane niekliniczne wykazują działanie niepożądane na rosnące kości. Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tych wniosków należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i rosnącej młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starsi) istnieje większe ryzyko niedociśnienia i dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh) i dlatego stosowanie produktu leczniczego Adempas® jest przeciwwskazane u tych pacjentów. Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh) wykazywali większe narażenie na produkt leczniczy Adempas®. Należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) są ograniczone i brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych. Z tego powodu produkt leczniczy Adempas® nie jest zalecany u tych pacjentów.

Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50-30 ml/min) wykazywali większe narażenie na produkt leczniczy Adempas®. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Pacjenci palący

Pacjentom aktualnie palącym należy doradzić zaprzestanie palenia tytoniu z powodu ryzyka słabszej odpowiedzi. Stężenie riocyguatu w osoczu pacjentów palących jest mniejsze w porównaniu z pacjentami niepalącymi. Zwiększenie dawki do maksymalnej

dawki dobowej 2,5 mg trzy razy na dobę może być konieczne u pacjentów palących lub rozpoczynających palenie podczas leczenia.

U pacjentów, którzy zaprzestaną palenia tytoniu, może być konieczne zmniejszenie dawki.

3.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania Adempasu® są:

- jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil),
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh),
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża,
- jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci,
- skurczowe ciśnienie krwi <95 mm Hg na początku leczenia.

3.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienie z dróg oddechowych

U pacjentów z nadciśnieniem płucnym występuje większe prawdopodobieństwo krwawienia z dróg oddechowych, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe. Zalecane jest dokładne kontrolowanie pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką medyczną.

Ryzyko ciężkich i zakończonych zgonem krwawień z dróg oddechowych może być jeszcze większe podczas leczenia riocyguatem, zwłaszcza w przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak niedawne epizody ciężkiego krwiopłucia, w tym przypadki leczone za pomocą embolizacji tętnicy oskrzelowej. Stosowania riocyguatu należy unikać u pacjentów z ciężkim krwiopłuciem w wywiadzie lub u pacjentów poddanych uprzednio embolizacji tętnicy oskrzelowej. W przypadku krwawienia z dróg oddechowych lekarz przepisujący powinien regularnie oceniać stosunek korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia.

Niedociśnienie

Riocyguat posiada właściwości rozszerzające naczynia, co może prowadzić do zmniejszenia ciśnienia krwi. Przed przepisaniem riocyguatu lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia może mieć niekorzystny wpływ na pacjentów z określonymi chorobami towarzyszącymi (np. pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnadciśnieniowe lub z niedociśnieniem spoczynkowym, hipowolemią, ciężkim zwężeniem drogi odpływu lewej komory serca lub zaburzeniami czynności układu autonomicznego).

3.5 Działania niepożądane

Zgodnie z informacjami z ChPL, riocyguat (Adempas®) został objęty dodatkowym monitoringiem działań niepożądanych, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie leku. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Dane na temat bezpieczeństwa riocyguatu pochodzą przede wszystkim z dwóch badań fazy III przeprowadzonych z udziałem 681 pacjentów z CTEPH i PAH, otrzymujących co najmniej jedną dawkę leku. Większość działań niepożądanych riocyguatu jest spowodowana zmniejszeniem napięcia włókien mięśniowych gładkich układu naczyniowego lub układu pokarmowego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych produktem leczniczym Adempas® (do 2,5 mg trzy razy na dobę) były bóle głowy, zawroty głowy, niestrawność, obrzęk obwodowy, nudności, biegunka i wymioty. Obserwowano również przypadki ciężkiego krwiotłucia i krwotoku płucnego, w tym przypadki zakończone zgonem u pacjentów leczonych produktem leczniczym Adempas®.

Profil bezpieczeństwa riocyguatu (Adempas®) u pacjentów z CTEPH i PAH wygląda podobnie, dlatego działania niepożądane, zidentyfikowane w 12- i 16-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przedstawiono w tabeli poniżej jako zbiorcza częstość występowania.

Tab. 18. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania riocyguatu w badaniach klinicznych.

Częstość występowania	Działanie niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	zawroty głowy, ból głowy; niestrawność, biegunka, nudności, wymioty; obrzęk obwodowy.
Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	zapalenie żołądka i jelit; niedokrwistość (w tym poszczególne parametry laboratoryjne); kołatanie serca; niedociśnienie; krwiotłucie, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa; zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, dysfagia, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, zaparcia, rozdęcia brzucha.
Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Krwotok płucny*
* w przeprowadzanych bez grupy kontrolnej, długoterminowych badaniach rozszerzonych zgłaszano występowanie krwotoku płucnego zakończonego zgonem.	

3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu.

Wstępnie zidentyfikowane randomizowane badania kliniczne riocyguatu w populacji pacjentów z CTEPH lub PAH przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Badania kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo riocyguatu (Adempas®).

Badanie	Liczebność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania
Ghofrani 2013 (CHEST-1) ⁷²	261	nie operowalne CTEPH lub przetrwałe bądź nawrotowe nadciśnienie płucne po PEA; wiek od 18 do 80 lat	Riocyguat 0,5-2,5 mg 3 x dziennie	Placebo	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe
Ghofrani, Galie 2013 (PATENT-1) ⁷³	443	diagnoza objawowego PAH (idiopatyczne, "dziedziczne", związane z chorobą tkanki łącznej, wrodzoną wadą serca, nadciśnieniem wrotnym z marskością wątroby lub z przyjmowaniem anoreksygeny lub amfetaminy); wiek od 18 do 75 lat	Riocyguat 0,5-2,5 mg 3 x dziennie (N=254), Riocyguat 0,5-1,5 mg 3 x dziennie (N=63)	Placebo	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe

4 KOMPARATORY

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii – inną technologią opcjonalną⁷⁴. Technologię opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję).⁷⁵

Na chwilę obecną w Polsce nie ma leku refundowanego w terapii CTEPH. Jednocześnie, poza lekiem riocyguat, żaden lek dostępny w Polsce nie jest zarejestrowany w terapii CTEPH.

Zgodnie z opiniami ekspertów oraz piśmiennictwem, u pacjentów z CTEPH podejmowane są próby leczenia niektórymi lekami stosowanymi (zarejestrowanymi i refundowanymi) w PAH, w szczególności – syldenafilem i bozentanem.^{3,76,77}

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opisanymi w rozdziale 2.8 u pacjentów z CTEPH, którzy nie kwalifikują się do PEA i u pacjentów z przetrwałym PH po przeprowadzeniu PEA (niekwalifikujących się do kolejnej operacji) należy rozważyć zastosowanie leków typowych dla PAH. Wytyczne kanadyjskie z roku 2010 rekomendują monoterapię syldenafilem, bozentanem bądź prostanoidami (epoprostenolem lub treprostynilem; wytyczne powstały przed rejestracją riocyguatu w CTEPH).

W Polsce refundacja terapii farmakologicznej PAH odbywa się w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”. Lekami refundowanymi w programie są: syldenafil, bozentan, iloprost, treprostynil, ambrisentan, tadalafil oraz iloprost w skojarzeniu z syldenafilem.^{78,79} Kryteria włączenia/wyłączenia do/z programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego zamieszczono w Aneksie 9.1.

W wyniku wstępnego przeszukiwania medycznych baz danych pod kątem badań RCT leków typowych dla PAH zastosowanych w CTEPH odnaleziono 3 badania kontrolowane placebo: bozentanu, syldenafilu i iloprostu. W badaniu bozentanu BENEFIT⁸⁰ wzięło udział 157 pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA (>6 miesięcy po PEA), faza randomizowana trwała 16 tygodni. W badaniu syldenafilu Suntharalingam 2008⁵⁷ wzięło udział 19 pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA (>3 miesiące po PEA), faza randomizowana trwała 12 tygodni. W badaniu iloprostu Kramm 2005⁸¹ wzięło udział 22 pacjentów z CTEPH bezpośrednio po PEA, parametry hemodynamiczne

oceniono podczas 120 min od rozpoczęcia inhalacji iloprostu/placebo. Badanie trwało do czasu wyjścia pacjentów ze szpitala (kilka dni).

Populacja w badaniach bozentanu i syldenafilem jest zgodna z populacją docelową riocyguatu. Natomiast w przypadku pacjentów w badaniu iloprostu okres od przeprowadzenia PEA jest zbyt krótki, aby stwierdzić występowanie przetrwałego/nawrotowego PH po PEA. Podwyższone wartości PAP i PVR krótko po PEA, czasem przekraczające poziom przed operacją, są nazywane pooperacyjnym nadciśnieniem płucnym i zwykle ustępują w ciągu 12-72 godzin po PEA.^{B1} Oznacza to, że populacja badania Kramm 2005 nie jest zgodna z populacją docelową.

Zgodnie z powyższym, żeby podsumować dowody naukowe skuteczności bozentanu i syldenafilem w leczeniu pacjentów z CTEPH (próby stosowania tych leków w CTEPH podejmowane przed rejestracją riocyguatu) i porównać je z efektami klinicznymi uzyskiwanymi podczas terapii riocyguatem (jedyne zarejestrowane leki we wskazaniu CTEPH), w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie riocyguatu z placebo oraz dodatkowo - bozentanem i syldenafilem.

Natomiast ze względu na brak rejestracji (nigdzie na świecie) i refundacji w Polsce bozentanu i syldenafilem w leczeniu CTEPH, powyższe leki nie będą stanowiły komparatorów riocyguatu w ramach Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet. Komparatorem w powyższych analizach będzie placebo (rozumiane jako standardowa terapia w CTEPH - leczenie wspomagające).

4.1 Bozentan (Tracleer®)

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tracleer®,⁸²

Nazwa międzynarodowa	bozentan
Nazwa handlowa	Tracleer®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	C02KX01 (inne leki przeciwnadciśnieniowe)
Postać	Tabletka powlekana Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej
Dawka	62,5 mg -125 mg dwa razy na dobę
Droga podania	Doustna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	15.05.2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	15.05.2012
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
Podmiot odpowiedzialny	Actelion Registration Ltd Chiswick Tower, 13th Floor 389 Chiswick High Road London W4 4AL Wielka Brytania

Bozentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A jak i B (ETA i ETB). Bozentan zmniejsza opór naczyniowy zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstości akcji serca.

4.1.1 Wskazania

Bozentan (Tracleer®) wskazany jest do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń według klasyfikacji WHO.

Wykazano skuteczność produktu leczniczego Tracleer® w następujących chorobach:

- pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) tętnicznym nadciśnieniem płucnym,
- tętnicznym nadciśnieniem płucnym powstałym w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych,
- tętnicznym nadciśnieniem płucnym przebiegającym z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.

Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasą czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO.

Bozentan (Tracleer®) jest również wskazany w ograniczaniu liczby nowych owrzodzeń na opuszkach palców u pacjentów z twardziną układową i obecnymi owrzodzeniami palców.

4.1.2 Dawkowanie

Tętnicze nadciśnienie płucne

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Dorośli

U pacjentów dorosłych, leczenie bozentanem należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. To samo zalecenie stosuje się do wznowienia leczenia bozentanem po przerwaniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Zalecana początkowa i podtrzymująca dawka bozentanu stosowana u dzieci w wieku 2 lat i starszych wynosi 2 mg/kg mc., rano i wieczorem. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących stosunek skuteczności do bezpieczeństwa dawki 2 mg/kg i 4 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę u dzieci.

Doświadczenie kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat jest ograniczone.

Twardzina układowa z obecnymi owrzodzeniami palców

Dorośli

Stosowanie bozentanu należy rozpocząć od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie zwiększyć do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. To

samo zalecenie stosuje się w razie wznowienia leczenia bozentanem po przerwaniu leczenia.

Doświadczenie z kontrolowanego badania klinicznego w tym wskazaniu jest ograniczone do okresu 6 miesięcy.

Należy regularnie przeprowadzać ocenę odpowiedzi pacjenta na leczenie i konieczności dalszego leczenia. Wymagana jest staranna ocena korzyści do ryzyka z uwzględnieniem hepatotoksyczności bozentanu.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Tracleer® jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (tj. klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) nie ma konieczności dostosowania dawki.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

4.1.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania bozentanu (Tracleer®) są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Childa-Pugha,
- wartości początkowe aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (ALAT), większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy,
- jednoczesne stosowanie cyklosporyny A,
- ciąża,
- niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym⁸².

4.1.4 Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

Czynność wątroby

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, związane ze stosowaniem bozentanu, jest zależne od dawki. Zmiany aktywności enzymów wątrobowych pojawiają się zazwyczaj w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia, ale mogą też występować w późniejszym okresie leczenia. To zwiększenie aktywności może być częściowo spowodowane kompetycyjnym hamowaniem eliminacji soli kwasów żółciowych z hepatocytów, ale i inne mechanizmy, których jednoznacznie nie ustalono, są prawdopodobnie także związane z występowaniem zaburzeń czynności wątroby. Niewykluczone jest gromadzenie bozentanu w hepatocytach, które prowadzi do cytolizy z potencjalnie ciężkim uszkodzeniem wątroby, lub mechanizm immunologiczny. Ryzyko zaburzeń czynności wątroby może także zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania z bozentanem leków będących inhibitorami wydzielania soli kwasów żółciowych, np.: ryfampicyny, glibenklamidu i cyklosporyny A, lecz dane w tym zakresie są ograniczone.

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w odstępach miesięcznych w czasie stosowania bozentanu, należy oznaczać aktywność aminotransferaz wątrobowych. Dodatkowo, aktywność aminotransferaz należy oznaczać po 2 tygodniach po każdym zwiększeniu dawki.

W przypadku objawów klinicznych uszkodzenia wątroby, tj. nudności, wymioty, gorączka, bóle brzucha, żółtaczka, nietypowa senność lub przemęczenie, objawy grypopodobne (bóle stawowe, bóle mięśniowe, gorączka), należy przerwać leczenie i nie należy rozważać ponownego rozpoczęcia leczenia bozentanem.

4.1.5 Działania niepożądane

Najczęściej występujące i najważniejsze działania niepożądane bozentanu oceniono na podstawie 20 badań kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z udziałem 2486 pacjentów otrzymujących bozentan w dawkach dobowych w zakresie od 100 mg do 2000 mg oraz 1836 pacjentów otrzymujących placebo. Średni czas leczenia wynosił 45 tygodni.

Najczęstsze działania niepożądane to: obrzęk/zatrzymanie płynów (13,2%), ból głowy (11,5%), nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (10,9%) i niedokrwistość/zmniejszenie stężenia hemoglobiny (9,9%).

Leczeniu bozentanem towarzyszyło zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

Działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych produktem Tracleer® podano poniżej.

Tab. 20. Działania niepożądane bozentanu (Tracleer®) raportowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania	Działanie niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	ból głowy ³ ; nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby; obrzęk, zatrzymanie płynów w organizmie ⁵ ;
Często (≥1/100, <1/10)	niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny; reakcje nadwrażliwości (w tym zapalenie skóry, świąd i wysypka) ² ; omdlenia ^{1,4} ; kołatanie serca ^{1,4} ; nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy; niedociśnienie ^{1,4} ; choroba refleksowa przełyku, biegunka; rumień;
Niezbyt często (≥1/1000, <1/100)	małopłytkowość ¹ ; neutropenia, leukopenia ¹ ; zwiększona aktywność aminotransferaz związana z zapaleniem wątroby i (lub) żółtaczką ¹ ;
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	anafilaksja i (lub) obrzęk naczynioruchowy; marskość wątroby, niewydolność wątroby ¹ ;
Nieznana*	niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny wymagające przetoczenia krwinek czerwonych ¹ ;
<p>* częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych</p> <p>¹ dane uzyskane z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość na podstawie statystycznego modelowania danych z badań prowadzonych z kontrolą placebo</p> <p>² reakcje nadwrażliwości zgłaszano u 9,9% pacjentów leczonych bozentanem i 9,1% pacjentów otrzymujących placebo</p> <p>³ ból głowy wystąpił u 11,5% pacjentów przyjmujących bozentan i 9,8% pacjentów przyjmujących placebo</p> <p>⁴ te typy reakcji można również powiązać z pierwotną chorobą</p> <p>⁵ obrzęk lub zatrzymywanie płynów w organizmie wystąpił u 13,2% pacjentów przyjmujących bozentan i 10,9% pacjentów przyjmujących placebo</p>	

Dzieci i młodzież

W przeprowadzonych badaniach klinicznych produktu Tracleer® z udziałem dzieci i młodzieży, w których wzięło udział 55 pacjentów, najczęściej zgłaszane działania niepożądane pokrywały się z działaniami niepożądanymi raportowanymi w badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów (Tab. 20).

4.2 Syldenafil (Revatio®)

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Revatio®,^{B3}

Nazwa międzynarodowa	syldenafil
Nazwa handlowa	Revatio®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	G04BE03 (leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji)
Postać	Tabletka powlekana, roztwór do wstrzykiwań, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Dawka	20 mg trzy razy na dobę 10 mg (odpowiada 12,5 ml) trzy razy na dobę w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego 20 mg trzy razy na dobę
Droga podania	Doustna Dożylna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	28.10.2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	28.10.2010
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	██████████ ██████████ ██████████
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Syldenafil zwiększa zatem stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

4.2.1 Wskazania

Dorośli

Lek Revatio® stosowany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność działania produktu leczniczego w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego, oraz wtórnych związanych z chorobami tkanki łącznej.

Dzieci i młodzież

Lek Revatio® stosowany jest w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. do 17. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wykazano skuteczność działania produktu względem poprawy zdolności wysiłkowej lub hemodynamiki płuc w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z wrodzoną wadą serca.

4.2.2 Dawkowanie

Leczenie powinno być rozpoczęte i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w terapii nadciśnienia płucnego. Jeżeli w trakcie leczenia produktem leczniczym, Revatio® dojdzie do pogorszenia stanu klinicznego, należy rozważyć zastosowanie innych metod.

Dorośli

Zalecana dawka to 20 mg trzy razy na dobę. U pacjentów w podeszłym wieku nie ma potrzeby zmiany zalecanego dawkowania.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1. roku do 17 lat)

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat, zalecana dawka u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg wynosi 10 mg (1 ml przygotowanej zawiesiny) trzy razy na dobę, a dla pacjentów o masie ciała > 20 kg – 20 mg (2 ml przygotowanej zawiesiny lub jedna tabletką) trzy razy na dobę.

Pacjenci otrzymujący inne produkty lecznicze

W przypadku stosowania syldenafilu u pacjentów przyjmujących inhibitory CYP3A4, takie jak erytromycyna lub sakwinawir, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę. Zmniejszenie dawki do 20 mg raz na dobę zaleca się w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 o większej sile działania, jak np. klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon. W przypadku jednoczesnego stosowania syldenafilu z induktorami CYP3A4 może być wymagane dostosowanie dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek (w tym ciężką) modyfikowanie dawki początkowej nie jest konieczne. W przypadku złej tolerancji produktu leczniczego, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B) nie ma potrzeby modyfikowania dawki początkowej. Zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy dziennie należy rozważyć wyłącznie w wypadku złej tolerancji produktu leczniczego, po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka. Stosowanie produktu Revatio® jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa C).

Dzieci poniżej 1. roku życia

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revatio® u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Brak jest dostępnych danych.

4.2.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego Revatio® są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jednoczesne stosowanie z produktami będącymi źródłem tlenu azotu lub azotanami w jakiegokolwiek postaci ze względu na hipotensyjne działanie azotanów,
- jednoczesne stosowanie, w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokenazol, itrakonazol, rytonawir),
- wcześniejsza utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5,
- ciężka niewydolność wątroby,
- ostatnio przebyty udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego,
- znaczne niedociśnienie (ciśnienie tętnicze krwi <90/50 mm Hg).

4.2.4 Działania niepożądane

Najczęściej występujące i najważniejsze działania niepożądane sylденаfilu (Revatio®) oceniono na podstawie randomizowanego badania kontrolnego z udziałem 277 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. 207 pacjentów poddano leczeniu z zastosowaniem produktu Revatio® w dawkach 20 mg 40 mg lub 80 mg trzy razy na dobę, a 70 pacjentów przydzielono do grupy placebo. Czas trwania badania wynosił 12 tygodni.

Stosowanie sylденаfilu w dawce 80 mg wiązało się z największą ogólną częstością przerywania leczenia (8,5%) w porównaniu do 20 mg i 40 mg (2,9% i odpowiednio

3,0%). Ogólna częstość przerywania leczenia u pacjentów stosujących placebo wyniosła 2,9%

Najczęściej występujące działania niepożądane oceniono również na podstawie kontrolowanego placebo badania, w którym produkt leczniczy Revatio® stosowany był jako uzupełnienie do epoprostenolu podawanego dożylnie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Produkt Revatio® (w ustalonych dawkach zwiększanych stopniowo, począwszy od 20 mg do 40 mg, a następnie do 80 mg, trzy razy na dobę) i epoprostenol otrzymywało łącznie 134 pacjentów, a 131 pacjentów otrzymywało placebo i epoprostenol. Czas trwania terapii wynosił 16 tygodni. Stosowanie syldenafilem z epoprostenolem wiązało się mniejszą ogólną częstością przerywania leczenia w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo z epoprostenolem (5,2% vs. 10,7%).

Nowo zgłoszone działania niepożądane, które występowały częściej w grupie leczonej syldenafilem i epoprostenolem, obejmowały: krwiste podbiegnięcie oczu/zaczerwienie oczu, niewyraźne widzenie, przekrwienie śluzówki nosa, nocne poty, ból kręgosłupa i suchość w ustach. U pacjentów leczonych syldenafilem i epoprostenolem znane zdarzenia niepożądane – ból głowy, zaczerwienie skóry twarzy, ból w kończynie i obrzęk – stwierdzano z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol.

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, występującymi po zastosowaniu produktu Revatio®, były: bóle głowy, nagłe zaczerwienienia skóry twarzy, niestrawność, biegunka, bóle kończyn.

Działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych produktem Revatio® podano poniżej.

Tab. 21. Działania niepożądane syldenafilem (Revatio®) raportowane podczas badań klinicznych oraz badań porejestacyjnych.

Częstość występowania	Działanie niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	bóle głowy; nagłe zaczerwienienie twarzy; biegunka, niestrawność; bóle kończyn;

Częstość występowania	Działanie niepożądane
Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie żołądka i jelit; niedokrwistość; zatrzymanie płynów; bezsenna, lęk; migrena, drżenie, parestezje, uczucie palenia, niedoczulica; krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromatopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oka; zawroty głowy; krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie śluzówki nosa; zapalenie żołądka, choroba reflowowa, żylaki odbytu, rozdęcie brzucha, suchość w ustach; łysienie, rumień, nocne poty; ból mięśniowy, ból pleców; gorączka;
Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka; krwiomocz; krwawienie z prącia, hematospermia, ginekomastia;
Nieznana*	nagła utrata słuchu**; niedociśnienie**; wysypka skórna**; priapizm**; wydłużenie czasu erekcji**.
* niemożliwe do oszacowania na podstawie dostępnych danych ** doniesienia z badań pójestracyjnych	

Dzieci i młodzież

W przeprowadzonym kontrolowanym placebo badaniu produktu Revatio® z udziałem pacjentów w wieku od 1. do 17. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, w którym wzięło udział 234 pacjentów, najczęściej zgłaszane działania niepożądane pokrywały się z działaniami niepożądanymi raportowanymi w badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów (Tab. 21).

5 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.⁷⁵ Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- wydolność fizyczna (test 6-minutowego marszu),
- klasa czynnościowa wg NYHA/WHO,
- pogorszenie stanu klinicznego,
- ocena duszności w skali Borga,
- parametry hemodynamiczne m.in.: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, naczyniowy opór płucny, ciśnienie w prawym przedsionku, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej,
- stężenie NT-proBNP w osoczu,
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

6 REKOMENDACJE

Riocyguat (Adempas®) nie był dotychczas oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

Bozentan i sildenafil nie są obecnie zarejestrowane oraz nie były do tej pory oceniane przez AOTM, w terapii CTEPH. Jednakże powyższe leki były ocenione przez AOTM w terapii PAH (Tab. 23).

Nie odnaleziono rekomendacji innych agencji HTA w sprawie finansowania riocyguatu (Adempas®) w terapii pacjentów z CTEPH, jednakże odnaleziono pozytywną rekomendację australijskiej agencji HTA (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) dotyczącą finansowania riocyguatu w leczeniu PAH (Tab. 22).

Tab. 22 Rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych riocyguatu (Adempas®).

Agencja HTA/ organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
PBAC ³⁴	marzec 2014	PBAC rekomenduje finansowanie riocyguatu (Adempas®) w terapii PAH ramach Sekcji 100 (Programy leków wysokospecjalistycznych). Rekomendacja finansowania oparta jest na wynikach analizy minimalizacji kosztów, w której komparatorami były bozentan i sildenafil.

Tab. 23. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące technologii alternatywnych.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Opinia RK/RP
<p>Objęcie 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>Opinia Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p>Zalecenia: RP wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją substancji sildenafilu 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: Z klinicznego punktu widzenia objęcie refundacją bosentanu i sildenafilu w zakresie wskazań odmiennych niż określone w ChPL w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” jest zasadne. 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.</p> <p>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.</p> <p>Po przyjęciu wnioskowanej zmiany bosentan będzie mógł być stosowany jako lek pierwszego rzutu u wszystkich chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Istotna różnica kosztów leczenia sildenafilem i bosentanem stwarza konieczność analizy skutków ekonomicznych takiej zmiany.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), sildenafilu (Revatio®), treprostinilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.</p> <p>Uchwała RK AOTM 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r.</p>	<p>Zalecenia: RK AOTM rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych sildenafilu w leczeniu pierwszego rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, a bozentanu i/lub pochodnych prostacykliny dla ograniczonej liczby pacjentów, 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, sildenafil, treprostinil) mają porównywalną efektywność kliniczną. Na podstawie opinii eksperta oraz przeprowadzonego badania praktyki klinicznej można stwierdzić, że najczęściej stosowanym w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest sildenafil, który charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i kosztów. Wobec tego w terapii TNP celowe jest stosowanie i finansowanie ze środków publicznych sildenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bozentanu lub pochodnych prostacykliny.</p>

7 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r.⁶⁵ riociguat (Adempas®) nie jest refundowany ze środków publicznych. Obecnie na terenie Polski, brak jest dedykowanego farmakologicznego leczenia CTEPH.

Bozentan i sylденаfil są obecnie refundowane w terapii PAH w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”. Koszt leków stosowanych w ramach powyższego programu lekowego przedstawiono w Tab. 24.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w terapii wspomagającej w CTEPH stosuje się:

- leki przeciwzakrzepowe;
- leki moczopędne;
- tlenoterapię

a w szczególnych przypadkach również digoksynę i blokery kanału wapniowego.⁶⁵

Refundowane leki zakrzepowe i moczopędne o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu wspomagającym CTEPH przedstawiono w Tab. 24.

**Tab. 24. Sposób i poziom finansowania w Polsce leków o potencjalnym zastosowaniu w CTEPH (leczenie zasadnicze i leczenie wspomagające).
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r.**

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji/ zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadcze niobiorcy [zł]
Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Bosentanu m	Stayveer, 0,125 g	56 tabl. (4 blist.po 14 tabl.)	7640161080027	1056.0, Bosentan	6442,2	6764,31	6764,31	B.31.	bezpłatnie	0
Sildenafilu m	Revatio, 20 mg	90 tabl.	5909990423040	1076.0, Sildenafilum	2030,4	2131,92	2131,92	B.31.	bezpłatnie	0
Ambrisentanum	Volibris, 5 mg	30 tabl.	5909990643165	1103.0, Ambrisentan	8965,08	9413,33	4706,67	B.31.	bezpłatnie	0
Ambrisentanum	Volibris, 10 mg	30 tabl.	5909990643189	1103.0, Ambrisentan	8965,08	9413,33	9413,33	B.31.	bezpłatnie	0
Iloprostum	Ventavis, 10 µg/ml	30 amp.a 1 ml	5909990609079	1063.0, Iloprost	1807,13	1897,49	1897,49	B.31.	bezpłatnie	0
Tadalafilum	Adcirca, 20 mg	56 tabl. powl.	5909990779772	1119.0, Tadalafil	2137,21	2244,07	2244,07	B.31.	bezpłatnie	0
Treprostynilum	Remodulin, 1 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990046805	1083.0, Treprostynilum	12690	13324,5	13324,5	B.31.	bezpłatnie	0
Treprostynilum	Remodulin, 2,5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990046850	1083.0, Treprostynilum	31725	33311,25	33311,25	B.31.	bezpłatnie	0
Treprostynilum	Remodulin, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990046867	1083.0, Treprostynilum	63450	66622,5	66622,5	B.31.	bezpłatnie	0

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika za wdrażającego opisu programu lekowego określającego zakres refundacji/ zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Leki refundowane dostępne w aptece										
Leki przeciwzakrzepowe										
Acenocoum arolum	Acenocumar ol WZF, 4 mg	60 tabl	5909990055715	21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	8,32	11,86	11,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,12
Warfarinu m	Warfin, 3 mg	100 tabl (stoik)	5909990622368		14,02	17,4	9,88		ryczałt	11,79
Warfarinu m	Warfin, 5 mg	100 tabl (stoik)	5909990622382		22,47	27,52	16,47		ryczałt	18,16
Dalteparinu m natriicum	Fragmin, 2500 j.m. (anty- Xa)/0,2 ml	10 amp.-strza 0,2 ml	5909990776412	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	44,38	55,84	52,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowozatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły	ryczałt	6,4
Dalteparinu m natriicum	Fragmin, 5000 j.m. (anty- Xa)/0,2 ml	10 amp.-strza 0,2 ml	5909990776511		92,01	109,85	105,29		ryczałt	7,76
Dalteparinu m natriicum	Fragmin, 10000 j.m. (anty- Xa)/ml	10 amp.a 1 ml	5909990776610		175,13	201,13	201,13		ryczałt	4,27
Dalteparinu m natriicum	Fragmin, 10000 j.m. (anty- Xa)/4 ml	10 amp.a 4 ml	5909990776719		175,13	201,13	201,13		ryczałt	4,27
Dalteparinu m natriicum	Fragmin, 7500 j.m. (anty- Xa)/0,3 ml	10 amp.-strza 0,3 ml	5909990949410		137,89	160,4	157,93		ryczałt	5,67

Riocyguat (Adempas®) w CTEPH. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu refundacji/ zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Dalteparinum natricum	Fragmin, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990949519		113,38	133,48	131,61	wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub orciezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej); Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)	ryczałt	5,07
Dalteparinum natricum	Fragmin, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990949618		137,89	160,4	157,93		ryczałt	5,67
Dalteparinum natricum	Fragmin, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717		156,11	180,69	180,69		ryczałt	3,84
Dalteparinum natricum	Fragmin, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990958818		82,95	100,34	100,34		ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika za wierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji/ zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia dla niobiorcy [zł]
Enoxaparinum natricum	Clexane, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990048328	220, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	47,97	59,61	52,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowozatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i	ryczałt	10,17
Enoxaparinum natricum	Clexane, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990048427		96,41	114,47	105,29		ryczałt	12,38
Enoxaparinum natricum	Clexane, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990774821		135,53	157,93	157,93		ryczałt	3,2
Enoxaparinum natricum	Clexane, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990774920		265,39	297,09	263,22		ryczałt	39,2
Enoxaparinum natricum	Clexane, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990775026		175,12	201,12	201,12		ryczałt	4,27
Enoxaparinum natricum	Clexane forte, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990891429		292,08	326,3	315,86		ryczałt	16,84

Riocyguat (Adempas®) w CTEPH. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu refundacji/ zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadcze niobiorcy [zł]
Enoxaparin um natricum	Clexane forte, 150 mg/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990891528		345,84	384,52	384,52	z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej); Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)	ryczałt	8

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika za wierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji/ zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Nadroparinum calcium	Fraxiparine, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.a 0,3 ml	5909990075621	220, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	47,97	59,61	52,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowozatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania	ryczałt	10,17
Nadroparinum calcium	Fraxiparine, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990075720		103,47	121,88	105,29		ryczałt	19,79
Nadroparinum calcium	Fraxiparine, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990075829		160,54	184,98	175,48		ryczałt	13,06
Nadroparinum calcium	Fraxiparine, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990716821		64,39	78,43	70,19		ryczałt	11,44
Nadroparinum calcium	Fraxiparine, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990716920		128	149,23	140,38		ryczałt	12,05
Nadroparinum calcium	Fraxodi, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990836932		183,88	210,31	210,31		ryczałt	4,27
Nadroparinum calcium	Fraxodi, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990837038		263	294,98	280,76		ryczałt	19,91

Riocyguat (Adempas®) w CTEPH. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu refundacji/ zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadcze niobiorcy [zł]
Nadroparin um calcicum	Fraxodi, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990837137		307,17	342,94	342,94	antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej); Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)	ryczałt	7,11
Rivaroxabanum	Xarelto, 15 mg	14 szt.	5909990910601	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o	128,82	148,74	110,55	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób	30%	71,36
Rivaroxabanum	Xarelto, 15 mg	42 szt.	5909990910663		386,47	425,76	331,65		30%	193,61

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika za wierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji/ zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Rivaroxabanum	Xarelto, 20 mg	14 szt.	5909990910700	działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	128,82	150,4	147,4	powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka na wrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych	30%	47,22
Leki moczopędne										
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Tialorid, 5+50 mg	50 szt.	5909990206025	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	5,59	8,69	8,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; Moczówka nerkopochodna	30%	2,61
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Tialorid mite, 2,5+25 mg	50 szt.	5909990373819		5,19	6,99	5,36		30%	3,24
Cloпамidum	Cloпамid VP, 20 mg	20 tabl (blister)	5909990141012		3,74	7,9	7,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,37
Furosemidum	Furosemidum Polfarmex, 40 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt.)	5909990223794	37.0, Leki moczopędne - pętlowe	2,46	3,61	3,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym - profilaktyka i leczenie wspomagające	ryczałt	3,2
Furosemidum	Furosemidum Polpharma, 40 mg	30 szt.	5909990135028		2,46	3,61	3,61		ryczałt	3,2
Indapamidum	Apo-Indap, 2,5 mg	30 tabl	5909990988716	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	6,48	10,07	10,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,02
Indapamidum	Diuresin SR, 1,5 mg	30 tabl (3 blister po 10 szt.)	5909990975815		6,47	8,96	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,56

Riocyguat (Adempas®) w CTEPH. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu refundacji/ zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Indapamidum	Indapamide KRKA, 1,5 mg	30 szt.	5909990957125		6,03	8,5	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,1
Indapamidum	Indapamide SR, 1,5 mg	30 tabl.	5909990644933		4,97	7,39	7,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,22
Indapamidum	Indapamidum 123ratio, 1,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990586806		5,29	7,72	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,32
Indapamidum	Indapen, , 2,5 mg	20 szt.	5909990863013		6,48	9,15	8,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,14
Indapamidum	Indapen SR, 1,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665907		6,05	8,52	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,12
Indapamidum	Indapres, 2,5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990223121		6,48	10,07	10,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,02
Indapamidum	Indipam SR, 1,5 mg	30 tabl.	5909990702534		5,38	7,82	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,42
Indapamidum	Indix SR, 1,5 mg	30 tabl.	5909991025014		5,94	8,41	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,01
Indapamidum	Ipres long 1,5,1,5 mg	30 tabl.	5909990012688		6,47	8,96	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,56
Indapamidum	Ivipamid, , 1,5 mg	30 tabl.	5909990834730		5,05	7,47	7,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,24
Indapamidum	Opamid, 1,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990770182		6,43	8,92	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,52
Indapamidum	Rawel SR, 1,5 mg	30 tabl.	5909990424801		5,29	7,72	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,32

Substancja czynna	Nazwa leku, dawka	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika za wierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji/ zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Indapamidum	Rawel SR, 1,5 mg	60 tabl	5909990424849		10,15	14,38	14,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,31
Indapamidum	Symapamid SR, 1,5 mg	30 tabl (3 blistpo 10 szt.)	5909990734993		5,03	7,45	7,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,24
Indapamidum	Tertensif SR, 1,5 mg	30 tabl (1 blistpo 30 szt.)	5909990738212		10,78	13,49	7,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,09

8 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem leku sierocego riocyguat (Adempas®) w terapii CTEPH w ramach programu lekowego.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu (Adempas®) w leczeniu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub trwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym w porównaniu z placebo, bozentanem i syldenafilem.

Ponadto zostanie przeprowadzona ocena efektywności kosztowej i wpływu na budżet państwa riocyguatu (Adempas®) w terapii CTEPH w porównaniu z placebo (rozumianym jako standardowa terapia w CTEPH – leczenie wspomagające). Nie będzie przeprowadzane porównanie z bozentanem i syldenafilem ze względu na to, że leki te nie są zarejestrowane do leczenia CTEPH (choć przed rejestracją riocyguatu – pierwszego leku wskazanego do leczenia CTEPH, podejmowano próby zastosowania bozentanu i syldenafilu w tej chorobie). Dodatkowo, w Polsce, ani bozentan ani syldenafil nie są refundowane dla pacjentów z CTEPH. Koszt nabycia bozentanu i syldenafilu jest wysoki, co skutkuje małym prawdopodobieństwem stosowania tych leków u pacjentów z CTEPH przy braku refundacji tych leków.

Tab. 25 przedstawia strategię wykonania analizy klinicznej według schematu PICO.

Tab. 25
Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Pacjenci	Dorośli pacjenci z klasą czynnościową II do III wg WHO: <ul style="list-style-type: none"> • z nieoperowalnym CTEPH, • z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym.
Interwencja	Riocyguat (Adempas®) dawkowany zgodnie z ChPL.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • placebo • bozentan (stosowany <i>off-label</i>) • syldenafil (stosowany <i>off-label</i>)
Miary efektów	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wydolność fizyczna (test 6-minutowego marszu) • klasa czynnościowa wg NYHA/WHO • pogorszenie stanu klinicznego • ocena duszności w skali Borga • parametry hemodynamiczne m.in.: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, naczyniowy opór płucny, ciśnienie w prawym przedsionku, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej • stężenie NT-proBNP w osoczu • jakość życia <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych, w tym również zgonów.</p>

9 ANEKS

9.1 Program lekowy dla tętniczego nadciśnienia płucnego

Tab. 26. Kryteria włączenia do programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych.⁷⁸

Leczenie I rzutu: sylденаfil	Leczenie II rzutu: bozentan, iloprost, treprostynil lub iloprost + syldenafil
<p>Do leczenia I rzutu syldenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie cztery następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera; 2) III klasa czynnościowa według WHO; 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 4) wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i więcej. 	<p>Do leczenia II rzutu bozentanem, iloprostem, treprostynilem oraz iloprostem wraz z syldenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub 2) będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby.
Leczenie I rzutu: bozentan	Leczenie II rzutu: ambrisentan
<p>Do leczenia I rzutu bozentanem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) świadczeniobiorcy w III klasie czynnościowej według WHO; 2) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) z wyjątkiem pierwotnego (idiopatycznego i dziedzicznego) TNP oraz TNP powstałego w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych; 3) wiek 18 lat i powyżej. 	<p>Do leczenia II rzutu ambrisentanem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowana i udokumentowana jedna z poniższych postaci nadciśnienia płucnego: <ol style="list-style-type: none"> a) idiopatyczne nadciśnienie płucne lub b) tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (konieczne jest wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc) oraz 2) po spełnieniu co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) świadczeniobiorcy po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub b) świadczeniobiorcy po nieskutecznym leczeniu II rzutu innymi substancjami czynnymi określonymi w programie lekowym, w tym ze złą tolerancją i powikłaniami terapii lub c) niezadowalające wyniki dotychczas stosowanego leczenia wskazujące na potrzebę zmiany dotychczas stosowanej terapii II rzutu lub utrzymanie się III
Leczenie I rzutu: tadalafil	
<p>Do leczenia I rzutu tadalafillem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie cztery następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera; 2) III klasa czynnościowa według WHO; 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych 	

<p>kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 4) wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i więcej.</p>	<p>klasy czynnościowej i spełnienie 2 z 3 poniższych warunków: - indeks sercowy $\leq 2,4$ l/min/m², - średnie ciśnienie w prawym przedsionku >10 mm Hg, - saturacja mieszanej krwi żyłnej $\leq 65\%$.</p>
---	--

Tab. 27. Kryteria wyłączenia z programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych.⁷⁸

Sildenafil	Iloprost
<p>Świadczeniobiorca zostaje wyłączony z leczenia I i II rzutu sildenafilem w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieskuteczność terapii lub powikłania terapii; 2) ostatnio przebyty udaru mózgu; 3) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni; 4) ciężkie niedociśnienie tętnicze ($<90/50$ mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP; 5) konieczność stosowania azotanów, leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafilem; 6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION); 7) ciężka niewydolność wątroby; 8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 9) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli; 10) w zależności od sytuacji klinicznej, w przypadku ujawnienia się już w czasie jego realizacji innej etiologii nadciśnienia płucnego niż w kryteriach włączenia następuje wyłączenie z programu; 11) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania sildenafilu w czasie ciąży; 12) terapii sildenafilem nie prowadzi się u karmiących matek. 	<p>Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu iloprostem u dorosłych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa; 2) zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy; 3) niewyrównana niewydolność serca, niekontrolowana przez lekarza; 4) ciężkie zaburzenia rytmu serca; 5) zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy; 6) wrodzone wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązane z nadciśnieniem płucnym; 7) stany, w których wpływ iloprostu na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np.: aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy); 8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 9) nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia; 10) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli; 11) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania iloprostu w czasie ciąży;
Bozentan	Treprostinil
<p>Kryteria wyłączenia z leczenia I i II rzutu bozentanem u dorosłych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieskuteczność terapii; 2) ciężka niewydolność wątroby klasa Child-Pugh B lub C; 3) aktywność AspAT lub AlAT > 3 razy wartość górnej granicy normy (GGN) przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AlAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia; 	<p>Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu treprostinilem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadciśnienie płucne związane z potwierdzoną chorobą zarostową żył płucnych; 2) zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca; 3) ciężka niewydolność wątroby klasa Child-Pugh C; 4) czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie, inny rodzaj krwawienia;

<p>4) przebyty udar mózgu;</p> <p>5) zawał mięśnia sercowego;</p> <p>6) ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg;</p> <p>7) jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny;</p> <p>8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>9) nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia;</p> <p>10) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;</p> <p>11) ciąża lub laktacja.</p>	<p>5) wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;</p> <p>6) ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej;</p> <p>7) zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy;</p> <p>8) nieleczona niewydolność serca;</p> <p>9) ciężkie zaburzenia rytmu serca;</p> <p>10) ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg</p> <p>11) epizody naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</p> <p>12) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>13) nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia;</p> <p>14) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;</p> <p>15) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania treprostinilu w czasie ciąży;</p> <p>16) terapii treprostinilem nie prowadzi się u karmiących matek.</p>
Tadalafil	Ambrisentan
<p>Z leczenia I rzutu tadalafillem w ramach programu wyłącza się świadczeniobiorców w przypadku wystąpienia, co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <p>1) nie skuteczność terapii lub powikłania terapii;</p> <p>2) ostatnio przebyty udar mózgu;</p> <p>3) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni;</p> <p>4) ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP;</p> <p>5) stosowanie azotanów organicznych w każdej postaci, lub stosowanie doksazosyny, rifampicyny, leków przeciwwirusowych, leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych;</p> <p>6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION);</p> <p>7) ciężkie zaburzenia funkcji nerek;</p> <p>8) marskość wątroby (klasa C według skali Child-Pugh);</p> <p>9) dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy;</p> <p>10) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>11) brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej</p>	<p>Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu ambrisentanem:</p> <p>1) ciąża;</p> <p>2) kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji;</p> <p>3) laktacja;</p> <p>4) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez);</p> <p>5) wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych AST lub ALT > 3xGGN;</p> <p>6) klinicznie istotna niedokrwistość przed rozpoczęciem leczenia;</p> <p>7) nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>8) brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;</p> <p>9) stan po przeszczepie płuc lub serca i płuc z ustąpieniem nadciśnienia płucnego;</p> <p>10) można rozważyć w zależności od sytuacji klinicznej w przypadku ujawnienia się już w czasie realizacji programu innej etiologii nadciśnienia płucnego niż w kryteriach włączenia;</p> <p>11) można rozważyć w zależności od sytuacji klinicznej i dostępności alternatywnych terapii II rzutu w przypadku niezadawalających wyników badań inwazyjnych.</p>

<p>kontroli;</p> <p>12) w zależności od sytuacji klinicznej, w przypadku ujawnienia się już w czasie jego realizacji innej etiologii nadciśnienia płucnego niż w kryteriach włączenia następuje wyłączenie z programu;</p> <p>13) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania tadalafilu w czasie ciąży;</p> <p>14) terapii tadalafillem nie prowadzi się u karmiących matek.</p>	
--	--

9.2 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 26.06.2014. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 4
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁹⁶
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁹⁶
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁹⁶
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej ⁹⁶
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej ⁹⁶
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Brak technologii opcjonalnych zarejestrowanych i refundowanych w CTEPH; W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie z placebo oraz lekami refundowanymi w PAH, których skuteczność i bezpieczeństwo w CTEPH oceniono w badaniach RCT (bozentanem i sildenafilem).
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej ⁹⁶
opis kwereń przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁹⁶
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁹⁶
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁹⁶
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej ⁹⁶
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁹⁶

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy.

SPIS TABEL

Tab. 1. Częstość występowania CTEPH po epizodzie ostrej zatorowości płucnej. Wyniki odnalezionych badań.	9
Tab. 2. Częstość występowania CTEPH wśród pacjentów z PH. Wyniki odnalezionych badań.....	10
Tab. 3. Odsetek pacjentów z nieoperowalnym CTEPH i odsetek pacjentów po PEA wśród pacjentów z CTEPH. Wyniki odnalezionych badań.....	11
Tab. 4. Częstość występowania przetrwałego/nawrotowego PH u pacjentów z CTEPH, którzy przeszli PEA.....	12
Tab. 5. Czynniki ryzyka związane z CTEPH. ⁶⁴	14
Tab. 6. Uaktualniona klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (Nicea, 2013).	15
Tab. 7. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego. ⁶⁰	16
Tab. 8. Klasyfikacja morfologiczna CTEPH.....	16
Tab. 9. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym (NYHA, zmodyfikowana przez WHO). ⁶⁰	17
Tab. 10. Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej PH (ESC 2009 ³).....	22
Tab. 11. Zalecenia dotyczące postępowania w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym (ESC 2009 ³).....	22
Tab. 12. Klasyfikacja siły zaleceń (ESC 2009 ³).....	23
Tab. 13. Poziom wiarygodności danych (ESC 2009 ³).....	23
Tab. 14. Zalecenia dotyczące postępowania w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym (AHA 2011 ⁶¹).....	24
Tab. 15. Klasyfikacja siły zaleceń (AHA 2011 ⁶¹).....	24
Tab. 16. Poziom wiarygodności danych (AHA 2011 ⁶¹).	24
Tab. 17. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w terapii CTEPH.....	25
Tab. 18. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania riociguatu w badaniach klinicznych.	34
Tab. 19. Badania kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo riociguatu (Adempas®).	36
Tab. 20. Działania niepożądane bozentanu (Tracleer®) raportowane podczas badań klinicznych oraz po w prowadzeniu produktu do obrotu.....	43

Tab. 21. Działania niepożądane syldenafilu (Revatio®) raportowane podczas badań klinicznych oraz badań porejestacyjnych.....	47
Tab. 22. Rekomendacje innych agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych riocyguatu (Adempas®).....	50
Tab. 23. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące technologii alternatywnych.....	51
Tab. 24. Sposób i poziom finansowania w Polsce leków o potencjalnym zastosowaniu w CTEPH. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r.....	53
Tab. 25 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	63
Tab. 26. Kryteria włączenia do programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych. ⁷⁸	64
Tab. 27. Kryteria wyłączenia z programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych. ⁷⁸	65

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny CTEPH i ocena możliwości przeprowadzenia operacji.⁶⁰
..... 19

PIŚMIENNICTWO

1

http://phapolska.org/index.php?option=com_content&view=article&id=14&Itemid=155 [dostęp 07.01.2014]

² Szturmowicz M. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc – jedna czy wiele przyczyn? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013;81:187-191.

³ Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the ESC and the ERS, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009 Oct;30(20):2493-537.

⁴ McLaughlin VV *et al.* 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. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(17):1573–619

4. Jason M *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an underdiagnosed entity? *Hosp Pract*

⁵ Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, *et al.* Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177(10):1122-1127.

⁶ Becattini C *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130(1):172–5

⁷ Dentali F *et al.* Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009;124(3):256–8

⁸ Ferrarotti L. Prevalence of undiagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *G Ital Cardiol* 2011;12(12):15

⁹ Klok FA *et al.* Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95(6):970–

- ¹⁰ Pengo V et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350(22):2257-64
- ¹¹ Poli D et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30(3):294-9
- ¹² Sanchez O et al. Prevalence of chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: A prospective multicenter study
- ¹³ Serasli E et al. Incidence of recurrent thromboembolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2011:P2356
- ¹⁴ Surie S et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125(5):e202-5
- ¹⁵ Wilczynska M and Taylor K. P7 Are we screening survivors of pulmonary embolism (PE) for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)? *Thorax* 2011;66(Suppl 4):A69-70
- ¹⁶ Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* Sep 2012;40(3):596-603.
- ¹⁷ NHS Information Centre. Second annual report: Key findings from the National Audit of Pulmonary Hypertension for the United Kingdom, Channel Islands, Gibraltar and Isle of Man Report for the Audit Period April 2010 to March 2011. National Audit of Pulmonary Hypertension; 2011
- ¹⁸ Kirson NY, Birnbaum HG, Ivanova JI, Waldman T, Joish V, Williamson T. Prevalence of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the United States. *Curr. Med. Res. Opin.* Sep 2011;27(9):1763-1768.
- ¹⁹ Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. June 2013, number 1
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf[dostęp 13.01.2014]
- ²⁰ Rozporządzenie (WE) Nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. (Dz.U. L 18 z 22.1.2000, str. 1)
- ²¹ Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- ²² Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur. Respir. J.* Apr 2012;39(4):945-955.

- ²³ Mathur A et al. Risk factors for micu admission in patients with pulmonary hypertension. *CHEST Journal* 2010;138(4):296A
- ²⁴ Health & Social Care Information Centre. National Audit of Pulmonary Hypertension 2013. <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf> [dostęp 21.01.2014]
- ²⁵ Robinson G. Pulmonary Hypertension. Experience and Lessons from a Sattelite UK Centre. *J Thorac Imaging* 2012;27(5):P28
- ²⁶ Tueller C et al. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. *Swiss Med Wkly* 2008;138(25-6):379-84
- ²⁷ Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* Feb 2009;33(2):325-331.
- ²⁸ Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* Nov 1 2011;124(18):1973-1981.
- ²⁹ Saouti N, Morshuis WJ, Heijmen RH, Snijder RJ. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* Jun 2009;35(6):947-952; discussion 952.
- ³⁰ Hagan G, Mackenzie Ross R, Treacy C, Jenkins D, Pepke-Zaba J, Sheares K. Retrospective analysis of survival of patients with proximal chronic thromboembolic pulmonary hypertension(CTEPH) who did not undergo surgery-a single centre experience. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181(1).
- ³¹ Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* Apr 24 2007;115(16):2153-2158.
- ³² Lankeit M et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;31(5):1024-9.
- ³³ Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Kolici R, et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation.* Jan 20 2009;119(2):298-305.
- ³⁴ van der Plas MN et al. Longitudinal follow-up of six-minute walk distance after pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;91(4):1094-9.
- ³⁵ Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* Aug 2006;70(8):1058-1063.
- ³⁶ Reesink HJ, van der Plas MN, Verhey NE, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Bresser P. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary

endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* Feb 2007;133(2):510-516.

³⁷ Surie S, Reesink HJ, van der Plas MN, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biomarker for haemodynamic outcome and mortality following pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* Sep 20 2012.

³⁸ Tscholl D et al. Pulmonary thromboendarterectomy: risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19(6):771-6.

³⁹ Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* Feb 2011;141(2):383-387.

⁴⁰ Hagan G, Treacy C, Mackenzie Ross R, Jenkins D, Sheares K, Pepke-Zaba J. Haemodynamics and functional outcome following pulmonary endarterectomy(PEA)-a single centre experience 2006 - 2009. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181(1).

⁴¹ Suntharalingam J et al. Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med* 2007;101(11):2254-62.

⁴² D'Armini AM et al. Pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: hemodynamic characteristics and changes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18(6):696-701.

⁴³ Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2013 r. Stan w dniu 31 XII. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2013-r-stan-w-dniu-31-xii,6,12.html> [dostęp 18.06.2014]

⁴⁴ Kurzyńska M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013. 3 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Białystok, 8-9 listopada 2013.

⁴⁵ Piazza G and Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011;364(4):351-60

⁴⁶ Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236-2238.

⁴⁷ Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia J, Celermajer D, Denton C, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25D):34-41.

⁴⁸ Jasiewicz M, Kamiński K. Rozwój nadciśnienia płucnego w przebiegu chorób lewej części serca oraz zmian zakrzepowo-zatorowych. *KOF* 2010; 2: 182-188

⁴⁹ Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 637-648.

⁵⁰ Cisowska M, Lewczuk J. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne: jak dalecy jesteśmy od poznania jego etiopatogenezy? *Kardiol Pol*, 2007; 65: 1244–1248.

⁵¹ Lewczuk J. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. Jak powstaje i jak je rozpoznać?. *Folia Card Exc* 2006;1(t1):20-25.

⁵² Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113:2011–2020.

⁵³ Kamiński Karol. Nadciśnienie p³ucne – aktualne spojrzenie na przyczyny i diagnostykę. *KOF* 2010; 1: 87–97

⁵⁴ Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, et. al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25D):92-99.

⁵⁵ Kim N. Assessment of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Surg* 2006; 3: 584-8.

⁵⁶ Mayer E, Jenkins D, Lindner A, et. al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: result from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702-710.

⁵⁷ Suntharalingam J, Treacy C, Doughty N, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229-36.

58

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002737/human_med_001733.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp 20.01.2014]

⁵⁹ Bresser P, Pepke-Zaba J, et. al. Medical Therapies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proc Ame Thor Soc* 2006;7(3):594-600

⁶⁰ Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia nadciśnienia płucnego. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT). *Kardiol. Pol.* 2009;67(11)supl.7:491-544. http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_dotyczace_rozpoznawania_i_leczenia_nadcisnienia_plucnego_2009-280 [dostęp 14.01.2014]

⁶¹ Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et. al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From American Heart Association. *Circ* 2011;123:1788-1830.

62

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm370866.htm> [dostęp 22.01.2014]

⁶³ <http://news.yahoo.com/bayers-adempas-gets-japanese-approval-210005797.html> [dostęp 22.01.2014]

⁶⁴ Wilkens H, Lang I, Behr J, et. al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Intern J Cardio* 2011;S154:54-60.

⁶⁵ Mehta S, Helmersen D, et. al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A clinical practice guideline. *Can Respir J* 2010;17(6):301-334.

⁶⁶ Simonneau G et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S43-54

⁶⁷ Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, i wsp. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119 818-823.

⁶⁸ Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-158.

⁶⁹ Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N i wsp. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-62.

⁷⁰ Decyzja o uznaniu leku Adempas® lekiem sierocym.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000342.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b [dostęp 15.05.2014 r.]

⁷¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Adempas®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf [dostęp 15.05.2014 r.]

⁷² Ghofrani HA, D'Armini A, Grimminger F, et. al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-329.

⁷³ Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et. al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330-340.

⁷⁴ 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp 29.07.2013]

⁷⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

⁷⁶ Darocha S, Pedowska-Wloszek J, Kiljanek L, Wieteska M, Florczyk M, Kurzyna M, Pietura R, Torbicki A. The efficacy and safety of the balloon pulmonary angioplasty (BPA) for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) preeliminary results. CTEPH Conference 2014 Paris http://www.cteph-association.org/wp-content/uploads/2014/05/Abstract-76-Darocha-2014_03_16.pdf [dostęp: 2014.06.02].

⁷⁷ Wieteska M, Biederman A, Kurzyna M, Szatkowski P, Torbicki A. Electrocardiographic trends in medically and surgically treated patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. CTEPH Conference 2014 Paris http://www.cteph-association.org/wp-content/uploads/2014/05/Abstract-42-Wieteska-2014_03_15-EKG.pdf [dostęp: 2014.06.02].

⁷⁸ Opis program zdrowotnego "Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (TNP) (ICD-10 I 27, I 27.0)". Załącznik nr B.31. do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.

⁷⁹ Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 78/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 grudnia 2013 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

⁸⁰ Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, et. al. Bosentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forma of Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-2134

⁸¹ Kramm T, Eberle B, Guth S, Mayer E. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Dec;28(6):882-8.

⁸² Charakterystyka Produktu Leczniczego Tracleer® http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf [dostęp 27.01.2014]

⁸³ Charakterystyka Produktu Leczniczego Revatio® http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf [dostęp 27.01.2014]

⁸⁴

agencysearch.australia.gov.au/search/click.cgi?rank=2&collection=agencies&url=http%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpbac-outcomes%2F2014-03%2Fpositive-recommendations.doc&index_url=http%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpbac-outcomes%2F2014-03%2Fpositive-recommendations.doc&auth=n2iOXtQY82plnj%2BYHOFIOg&search_referer=http%3A%2F%2Fwww.health.gov.au%2Finternet%2Fmain%2Fpublishing.nsf%2FContent%2FPha

rmaceutical%2BBenefits%2BAdvisory%2BCommittee-

1&query=adempas&profile=health&identifier=1403874863.36907 [dostęp 26.06.2014]

⁸⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)

⁸⁶ 
