



INAR

A CERTARA COMPANY

Uptravi® (seleksypag) stosowany
w terapii skojarzonej z inhibitorem
PDE-5i oraz antagonistą receptorów
endoteliny w leczeniu tętniczego
nadciśnienia płucnego
– analiza problemu decyzyjnego

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, listopad 2019



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
1. Cel i metodyka	8
2. Populacja	9
2.1. Opis problemu zdrowotnego	9
2.1.1. Populacja docelowa	9
2.2. Definicje	9
2.3. Etiologia i patogenezę	10
2.4. Rozpoznanie	13
2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny	19
2.6. Rokowanie	20
2.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	23
2.7.1. Zapadalność i chorobowość	24
2.7.2. Śmiertelność	25
2.7.3. Oszacowanie liczebności populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym	25
2.8. Obciążenie społeczne i ekonomiczne	26
2.9. Niezaspokojone potrzeby – problem zdrowotny w perspektywy zdrowia publicznego	27
2.10. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)	34
2.10.1. Ogólne zasady postępowania	34
2.10.2. Polska praktyka kliniczna	36
2.10.3. Wytyczne postępowania klinicznego	38
2.10.4. Stratyfikacja poziomów ryzyka w PAH	43
3. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	48
3.1. Substancja czynna i mechanizm działania [4]	50
3.1.1. Wskazanie do stosowania [4]	51
3.1.2. Dawkowanie [4]	51
3.1.3. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [4]	52
3.1.4. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji [4]	53
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	55
3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	57
4. Interwencje opcjonalne	59
4.1. Wybór interwencji opcjonalnej	59
4.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce	62
5. Wyniki zdrowotne	64

6. Typ badania	67
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	68
8. Zakres analiz	69
8.1. Analiza kliniczna	69
8.2. Analiza ekonomiczna	73
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	74
9. Załączniki	75
9.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów	75
9.4. Stan finansowania alternatywnych technologii medycznych w ramach leczenia PAH w Polsce	82
10. Piśmiennictwo	85
11. Spis tabel	90

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.	Itzecka 24 02-135 Warszawa https://www.janssen.com/poland/
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	listopad 2019 r	

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Aktualizacja analizy
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Aktualizacja analizy
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Koncepcja analizyOpis problemu zdrowotnegoWyszukiwanie wytycznych i rekomendacjiPrzegląd badań epidemiologicznychCharakterystyka interwencji i komparatorówOpracowanie schematu PICO(S)Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznejKoordynator prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Janssen Cilag Polska Sp. z o.o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Eksperti kliniczni	Miejsce pracy/stanowisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

INDEKS SKRÓTÓW

6MWT	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walking distance</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALK-1	gen aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1
AMB	ambrisentan
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BAS	przedsionkowa septostomia balonowa
BER	beraprost
BMPR2	receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości
BNP	peptyd natriuretyczny typu B
BOS	bosentan
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
cAMP	cykliczny 3'5' adenyzyzomonofosforan
CAV1	kaweolina 1
CCB	antagoniści kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blockers</i>)
CHD-PAH	tętnicze nadciśnienie płucne związane z wrodzoną wadą serca (ang. <i>congenital heart disease PAH</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	wskaźnik sercowy
CMRI	obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (ang. <i>cardiac magnetic resonance imaging</i>)
CPET	sercowo-płucny test wysiłkowy
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CTD-PAH	tętnicze nadciśnienie płucne związane chorobą tkanki łącznej (ang. <i>connective tissue disease PAH</i>)
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>)
DPG	rozkurczowy gradient przezpłucny
DLCO	pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla
EIF2AK4	kinaza 4 podjednostki alfa eukariotycznego czynnika inicjującego
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENG	gen endogliny
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EPO	epoprostenol
ERA	antagonista receptorów endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonist</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. <i>European Respiratory Society</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FC	klasa funkcjonalności (ang. <i>functional class</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HIV	ludzki wirus nabytego braku odporności
HPAH	Wrodzone (dziedziczne) tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>heritable PAH</i>)
HRCT	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości

HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ILO	iloprost
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IPAH	idiopatyczne (samoistne) tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>idiopathic PAH</i>)
i.v.	podanie dożylnie
KCNK3	gen kodujący kanału potasowego nadrodziny K
LV	lewa komora
LVEDP	ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze
MAC	macytentan
MR	rezonans magnetyczny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NYHA	Nowojorskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OPDP	<i>Ontario Public Drug Programs</i>
PA	tętnica płucna
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>)
PaO ₂	ciśnienie parcjalne tlenu
PAPm	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej
PAWP	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej
PBAC	Australijska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PBS	Program Świadczeń Farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>)
PCH	kapilarna hemangiomatoza płucna
PDE-5i	inhibitory fosfodiesterazy typu 5
PFT	badanie czynnościowe płuc
PGI ₂	prostacykliny
PH	nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i>)
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPH	pierwotne nadciśnienie płucne
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PVOD	zarostowa choroba żył płucnych
PVR	naczyniowy opór płucny
RA	prawy przedsionek
RAP	ciśnienie w prawym przedsionku
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RHC	cewnikowanie prawego serca (ang. <i>right heart catheterization</i>)
RTG	radiogram klatki piersiowej
RV	prawa komora
s.c.	podanie podskórne
SEL	seleksypag

SIL	sildenafil
SMAD9	ang. <i>mothers against deceptaplegic homolog 9</i>
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SSRIs	inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
SvO ₂	saturation tlenem mieszanej krwi żyłnej
TLC	całkowita pojemność płuc
TNP	tętnicze nadciśnienie płucne
t-PA	tkankowy aktywator plazminogenu
TRE	treprostynil
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VE/VCO ₂	stosunek wentylacji minutowej do produkcji dwutlenku węgla
VO ₂	zużycie tlenu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WU	jednostki Wooda (mmHg/l/min)

1. CEL I METODYKA

Celem opracowania jest określenie kierunku analiz wchodzących w skład raportu HTA dla leku Uptravi® (seleksypag) podawanego doustnie w dawkach w zakresie od 200 do 1600 µg podawanych dwa razy na dobę w leczeniu sekwencyjnym dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) będących w klasie czynnościowej III wg WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICOS, tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalnoprawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2], [3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W analizie problemu decyzyjnego wykonano ponadto:

- przegląd najważniejszych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji dotyczących refundacji ocenianej interwencji ze środków publicznych;
- analizę produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH).

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.*

2. POPULACJA

2.1. Opis problemu zdrowotnego

ICD-10: I27 (inne zespoły sercowo-płucne ang. *other pulmonary heart diseases*)

I27.0 (pierwotne nadciśnienie płucne; PPH ang. *primary pulmonary hypertension*)

2.1.1. Populacja docelowa

Leczenie seleksypagiem stosowanym doustnie zgodnie z wnioskowanym wskazaniem obejmuje dorosłych pacjentów z klasą czynnościową III według klasyfikacji WHO (III FC-WHO) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) w długotrwałej terapii skojarzonej (3-lekowej) wraz z inhibitorami fosfodiestrazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistami receptorów endoteliny (ERA), u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego Upravi®, zarejestrowaną populację stanowią dorośli pacjenci z klasą czynnościową II-III według klasyfikacji WHO (II-III FC-WHO) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) w długotrwałej:

- terapii skojarzonej u pacjentów, u których występują objawy niepoddające się leczeniu antagonistami receptorów endoteliny (ERA) i (lub) inhibitorami fosfodiestrazy typu 5 (PDE-5i); lub
- monoterapii u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania u nich tych leków [4].

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, **analizowana populacja obejmuje** następujące etiologie PAH: **idiopatyczne PAH (IPAH), dziedziczne PAH (HPAH), PAH związane z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH) oraz PAH związane ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca (CHD-PAH).**

Wnioskowana populacja zawiera się zatem w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Upravi® (seleksypag) [4].

2.2. Definicje

Nadciśnienie płucne (PH, ang. *pulmonary hypertension*) jest to stan patofizjologiczny i hemodynamiczny, który definiowany jest jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PAPm) wynoszące ≥ 25 mm Hg w spoczynku w oznaczeniu za pomocą cewnikowania prawego serca (RHC). Chorzy z wartościami PAPm między 21. i 24. mm Hg powinni być monitorowani, gdy występuje u tych pacjentów podwyższone ryzyko wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) np. choroby tkanki łącznej lub dziedziczność PAH w rodzinie pacjenta [5, 6, 7].

Poniżej w tabeli przedstawiono definicje hemodynamiczne PH.

Tabela 1. Definicje hemodynamiczne PH na podstawie pomiarów wykonywanych w stanie spoczynku [6]

Definicja	Cechy*	Grupa kliniczna**
Nadciśnienie płucne (PH)	PAPm ≥ 25 mm Hg	Wszystkie
Przedwłośniczkowe PH	PAPm ≥ 25 mm Hg PAWP ≤ 15 mm Hg	1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) 3. PH w przebiegu chorób płuc

Definicja	Cechy*	Grupa kliniczna**
		4. Przewlekle zakrzepowo-zatorowe PH 5. PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Pozawłościkowe PH	PAPm ≥ 25 mm Hg PAWP > 15 mm Hg	2. PH w przebiegu chorób lewego serca 5. PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Izolowane pozawłościkowe PH (Ipc-PH) Złożone poza- i przedwłościkowe PH (Cpc-PH)	DPG < 7 mm Hg i/lub PVR ≤ 3 WU [^] DPG ≥ 7 mm Hg i/lub PVR > 3 WU [^]	

DPG - rozkrczowy gradient przepłucny (rozkrczowe ciśnienie w tętnicy płucnej - średnie ciśnienie zaklinowania; PAPm - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, PAWP - ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PH - nadciśnienie płucne; PVR - naczyniowy opór płucny; WU – jednostki Wooda.*Wszystkie pomiary wykonywane są w spoczynku.**Zgodnie z Tabela 2.^Preferowane są jednostki Wooda zamiast dyny $\times s \times cm^{-5}$.

Pewne rozpoznanie PH wymaga cewnikowania prawego serca, co pozwala ocenić pozostałe parametry opisujące sytuację hemodynamiczną w krążeniu płucnym [5].

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, ang. *pulmonary arterial hypertension*) należy do 1. grupy spośród 5 podstawowych grup etiologicznych w klasyfikacji klinicznej PH. PAH jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłościkowego PH oraz naczyniowym oporem płucnym > 3 jednostek Wooda (WU), przy braku innych przyczyn przedwłościkowego PH (np. PH w przebiegu chorób płuc, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH lub innych sporadycznie występujących chorób). PAH obejmuje różne postaci o podobnym obrazie klinicznym i praktycznie identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrążeniu płucnym [6].

2.3. Etiologia i patogeneza

Aktualna klasyfikacja wyróżnia 5 podstawowych grup etiologicznych PH: tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, grupa 1), nadciśnienie płucne zależne od niewydolności lewej komory serca (grupa 2), nadciśnienie płucne w następstwie chorób płuc i/lub hipoksemii (grupa 3), przewlekle zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (grupa 4) oraz nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach (grupa 5) [5, 6]. Poniżej w tabeli zestawiono kompletną klasyfikację PH, która została przyjęta w Evian w 1998 r, zmodyfikowana w Wenecji w 2003 r., uaktualniona w 2008 r. w Dana Point i ostatnio w 2013 r. podczas 5th *World Symposium on Pulmonary Hypertension* w Nicei (zmiany zaznaczono pogrubioną czcionką). Niniejsza analiza dotyczy tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH), czyli grupy 1 poniższej klasyfikacji klinicznej PH.

Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia płucnego zgodnie z wytycznymi ESC 2015 oraz 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013 [6, 11]

Grupy etiologiczne PH
Grupa 1: tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)
1.1 Idiopatyczne PAH (IPAH); 1.2 Dziedziczne PAH (HPAH) - wywołane mutacjami: <ul style="list-style-type: none">• genów BMPR2;• ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3;• bez znanej przyczyny. 1.3 Wywołane przez leki lub toksyny; 1.4 PAH związane z: <ul style="list-style-type: none">• chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH);• zakażeniem HIV (HIV-PAH);• nadciśnieniem wrotnym;• wrodzonymi wadami serca (CHD-PAH);• schistosomozą.
Grupa 1A: zarostowa choroba żył płucnych i/lub hemangiomatoza kapilarna płucna
1.5 Idiopatyczna. 1.6 Dziedziczna - wywołana mutacjami: <ul style="list-style-type: none">• genów EIF2AK4;• innymi mutacjami. 1.7 Wywołane przez leki, toksyny lub napromieniowanie. 1.8 W przebiegu chorób: <ul style="list-style-type: none">• tkanki łącznej;• zakażeń HIV.
Grupa 1AA: Przetrwale PH noworodków
Grupa 2: PH spowodowane niewydolnością lewej komory serca
2.1 Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory. 2.2 Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory. 2.3 Wady zastawkowe. 2.4 Wrodzone/nabyte zwężenia wpływu/wypływu z lewej komory serca i wrodzone kardiomiopatie. 2.5 Wrodzone/nabyte zwężenia żył płucnych.
Grupa 3: PH w następstwie chorób płuc i/lub hipoksemii
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 Hipowentylacja pęcherzykowa. 3.6 Przewlekłe przebywanie na dużych wysokościach. 3.7 Wady rozwojowe.
Grupa 4: przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH (CTEPH)
4.1 Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. 4.2 Inne zwężenia tętnic płucnych. 4.2.1 Angiosarcoma. 4.2.2 Inne nowotwory wewnątrznaczyniowe. 4.2.3 Zapalenie tętnic. 4.2.4 Wrodzone zwężenia tętnic płucnych. 4.2.5 Pasożyty (hydatidozy)
Grupa 5: PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie

Grupy etiologiczne PH

- 5.1. Zaburzenia hematologiczne – przewlekła niedokrwistość hemolityczna, choroby mieloproliferacyjne, splenektomia.
- 5.2. Choroby układowe –sarkoidoza, histiocytoza płuc, limfangioleiomiomatoza.
- 5.3. Zaburzenia metaboliczne – choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy.
- 5.4. Inne –obturacyja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek, segmentalne PH.

PH – nadciśnienie płucne; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; BMPR2 – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości; ENG – gen endogliny; ALK-1 – gen aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1; SMAD9 – ang. *mothers against decapentaplegic homolog 9*; CAV1 – kaweolina 1; KCNK3 – gen kodujący kanału potasowego nadrodziny K; HIV – ludzki wirus nabytego braku odporności; EIF2AK4 – kinaza 4 podjednostki alfa eukariotycznego czynnika inicjującego.

Nadciśnienie płucne i zmiany w łożysku płucnym stanowią podstawowy problem i cel interwencji terapeutycznej przede wszystkim w tętnicznym nadciśnieniu płucnym oraz zakrzepowo-zatorowym PH. W pozostałych grupach choroba podstawowa (niewydolność lewej części serca, choroby układu oddechowego itp.) jest głównym celem interwencji terapeutycznej, gdyż nasilenie PH pozostaje w silnym związku z jej zaawansowaniem [5, 6]. Zmiany chorobowe dotyczące naczyń krążenia płucnego, niezależnie od etiologii, prowadzą do zwiększenia oporu płucnego. Wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej jest mechanizmem kompensacyjnym pozwalającym na utrzymanie przepływu płucnego. Odpowiedzią prawej komory serca na wzrost obciążenia następczego jest powiększenie jej jamy oraz przerost ścian. Czynniki, które sprzyjają rozstrzeni prawej komory i pojawieniu się czynnościowej niedomykalności zastawki trójdzielnej (niekorzystne hemodynamicznie zjawisko przyspieszające rozwój prawokomorowej niewydolności serca), są szybsze narastanie oporu płucnego i starszy wiek chorego. Rozwój prawokomorowej niewydolności serca prowadzi do wzrostu ośrodkowego ciśnienia żylnego i objawów zastoju żylnego. Wraz z postępującym uszkodzeniem prawej komory można stwierdzić w surowicy zwiększone stężenie troponiny T, sugerujące martwicę kardiomiocytów. W schyłkowym okresie choroby dochodzi do rozwoju zespołu małego rzutu i zgonu [5].

Zmiany patologiczne dotyczą przede wszystkim dystalnych tętnic płucnych (<500 µm średnicy). Do istotnych zmian zalicza się proliferację komórek, mechaniczne ograniczenie łożyska naczyniowego, a także dysfunkcję wydzielniczą (zmniejszone wydzielanie prostacykliny i tlenu azotu i nadmierna produkcja endoteliny), która objawia się zaburzeniem równowagi pomiędzy substancjami inicjującymi skurcz i rozkurcz naczyń oraz proliferacją i apoptozą komórek. W badaniu histologicznym stwierdza się również przerost komórek mięśni gładkich ściany tętniczek i ich przydanki, wtórną zakrzepicę oraz tzw. zmiany splotowate, uważane za patognomiczne dla chorób z grupy PAH [6, 11].

W aktualnej klasyfikacji jako podgrupę 1A wyodrębniono choroby z dominującymi lub współistniejącymi zmianami dotyczącymi żył i/lub kapilar płucnych. W idiopatycznym PH nieznaną jest przyczyna opisanych powyżej zaburzeń, natomiast w grupie chorych z rodzinną postacią PAH 80% stanowią pacjenci, u których zidentyfikowano szczepy mutacji genu 2 receptora morfogenetycznego białka kości BMPR-2 kodującego receptor dla czynnika wzrostu β (TGF-β). U 5% pacjentów wykryto rzadkie mutacje innych genów należących do nadrodziny TGF-β, tj. aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1 (ALK-1), endogliny (ENG) i SMAD9 (ang. *mothers against decapentaplegic 9*). U około 20% rodzin z PAH mutacje genów nie są jeszcze wykrywalne, lecz warto dodać, że ostatnio zidentyfikowano dwie nowe mutacje genowe (niezwiązane blisko z TGF-β): kaweoliny-1 (CAV1), która koduje białko błonowe kaweoliny, obfite w komórki śródbłonna płuc, oraz KCNK3 – gen kodujący kanału potasowego nadrodziny K – member 3, które mogą wpłynąć na nowe spojrzenie na patogenezę PAH. W postaciach PAH zależnych od innych patologii ciąg zmian w naczyniach płucnych może toczyć się niezależnie od aktywności choroby podstawowej [5, 6].

2.4. Rozpoznanie

Ocena chorego z podejrzeniem PH wymaga przeprowadzenia szeregu badań w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia klinicznej grupy PH i swoistej etiologii w obrębie grupy PAH oraz oceny zaburzeń czynnościowych i hemodynamicznych [6].

Podstawowymi badaniami pomocniczymi w rozpoznaniu PH są:

- badania laboratoryjne;
- elektrokardiogram (EKG)
- radiogram klatki piersiowej (RTG);
- badania czynnościowe płuc;
- echokardiografia;
- scyntygrafia perfuzyjna płuc;
- tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT), tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym i arteriografia płucna;
- obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (CMRI);
- ultrasonografia jamy brzusznej (USG);
- cewnikowanie prawego serca i badanie reaktywności naczyń płucnych;
- badania genetyczne [5, 6].

Badania laboratoryjne

U wszystkich chorych niezbędne jest wykonanie badań, takich jak:

- gazometria krwi tętniczej – ujawnia umiarkowaną hipoksemię; hiperkapnia jest charakterystyczna dla POChP i ośrodkowych zaburzeń regulacji oddychania;
- badania immunologiczne - przeciwciała przeciwjądrowe obecne u ok. 40% chorych z idiopatycznym PH (więc rozpoznanie układowej choroby tkanki łącznej musi opierać się na współistniejących objawach klinicznych; rutynowo należy wykonać oznaczenie przeciwciał anti-HIV);
- próby czynnościowe wątroby - zwiększone wartości wskaźników uszkodzenia wątroby mogą świadczyć o PH związanym z nadciśnieniem wrotnym;
- testy czynności tarczycy [5, 6].

Elektrokardiogram (EKG)

EKG może sugerować lub wspierać rozpoznanie PH, lecz nie stanowi istotnego narzędzia diagnostycznego PH z uwagi na niedostateczną czułość – 55% i swoistość – 70%. We wczesnym stadium nadciśnienia płucnego EKG jest często prawidłowy. Nieprawidłowy EKG jest bardziej prawdopodobny w ciężkim niż w łagodnym PH. Zmiany w EKG mogą obejmować:

- *P-pulmonale* – powiększenie prawego przedsionka;
- dekstrogram (odchylenie elektrycznej osi serca w prawo);
- blok prawej odnogi pęczka Hisa;
- cechy przerostu oraz przeciążenia prawej komory;
- wydłużenie zespołu QRS i odstępu QTc [5, 6].

Radiogram klatki piersiowej (RTG)

W chwili ustalenia rozpoznania RTG jest nieprawidłowy u 90% chorych z idiopatycznym PAH. Do typowych objawów PH zalicza się:

- poszerzenie pnia płucnego i tętnicy pośrodkowej;
- powiększenie prawej komory i prawego przedsionka – zaawansowane przypadki;
- stwierdzenie cech zastoju w krążeniu płucnym – świadczy o żylnym PH lub zarostowej chorobie żył płucnych (przy braku objawów niewydolności lewej komory);
- cechy choroby śródmiąższowej lub rozedmy – przemawiają za chorobą płuc jako przyczyną PH [5, 6].

RTG może być pomocny w diagnostyce różnicowej przyczyn PH, w tym w rozróżnieniu tętniczego i żylnego PH. Stopień PH nie koreluje z zakresem nieprawidłowości radiograficznych, a prawidłowy RTG nie wyklucza PH [6].

Badania czynnościowe płuc

Do badań czynnościowych płuc zalicza się:

- spirometrię – często prawidłowa; może wykazywać cechy restrykcji lub obturacji (gdy PH spowodowane chorobą miąższu płuc lub oskrzeli); w PAH mogą być obecne cechy łagodnej obturacji w obrębie drobnych oskrzeli (czasem cechy nadreaktywności oskrzeli – błędnie rozpoznawana astma);
- pletyzmografię – ma znaczenie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej, u których PH może być wywołane izolowanym zajęciem naczyń lub włóknieniem płuc; chorobę śródmiąższową uznaje się za dominującą w rozwoju PH, gdy wartość całkowitej pojemności płuc (TLC) wynosi poniżej 60% (zwłaszcza przy współistnieniu objawów włóknienia płuc w HRCT);
- pojemność dyfuzyjną dla tlenu węgla – zwykle chorzy z PH mają zmniejszoną pojemność dyfuzyjną płuc dla CO (40-80% wartości należnej) oraz łagodnie lub umiarkowanie zmniejszoną objętość płuc; szczególnie małe wartości są charakterystyczne dla śródmiąższowych chorób płuc [5, 6].

Echokardiografia

Echokardiografia jest najbardziej przydatną metodą do weryfikacji podejrzenia PH. Pozwala ona:

- wykryć powiększenie jamy prawej komory i poszerzenie pnia płucnego;
- wykryć powiększenie prawego przedsionka oraz zmniejszenie i zniekształcenie lewej komory i lewego przedsionka przez uwypuklające się przegrody serca (bardzo zaawansowane stadium choroby);
- oszacować w przybliżeniu skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej w badaniu dopplerowskim z pomiaru maksymalnej prędkości fali zwrotnej niedomykalności zastawki trójdzielnej (zastosowanie kontrastu echokardiograficznego intensyfikuje sygnał dopplerowski w razie śladowej i małej niedomykalności trójdzielnej);
- ocenić korelację gradientu rozkurczowego pomiędzy tętnicą płucną a drogą odpływu prawej komory z ciśnieniem średnim i rozkurczowym w tętnicy płucnej na podstawie prędkości fali zwrotnej niedomykalności zastawki pnia płucnego;

- wykryć niewydolność prawej komory, która prowadzi do poszerzenia żyły głównej dolnej, która przestaje się zapadać podczas wdechu;
- wykryć cechy dysfunkcji lewej komory oraz nieprawidłowości zastawkowe (mogą prowadzić do żylnego PH);
- zdiagnozować wrodzone wady serca (przy uzupełnieniu o badania przezpręłykowe i kontrastowe) [5, 6].

Scyntygrafia perfuzyjna płuc

Scyntygram wentylacyjno-perfuzyjny płuc należy wykonać u chorych z PH w poszukiwaniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH (CTEPH, ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*). W PAH scyntygraf płuc może być prawidłowy lub może wykazywać niewielkie obwodowej i niesegmentalne ubytki perfuzji, które nie są jednoznaczne z upośledzeniem wentylacji. Scyntygram wentylacyjno-perfuzyjny jest metodą skryningową o wysokiej czułości (90 - 100%) oraz swoistości (94 - 100%). Wadą tej metody jest uwidocznienie niepokrywających się z zaburzeniami wentylacji ubytków perfuzji także w chorobie zarostowej żył płucnych. Scyntygram jest nadal zalecany jako narzędzie w badaniach przesiewowych, przy czym coraz częściej skany wentylacyjne zastępowane są zdjęciem radiologicznym klatki piersiowej lub wysokiej rozdzielczości badaniem tomografii komputerowej płuc (CT, ang. *computed tomography*), angiografią naczyń płucnych w CT, a także trójwymiarowym rezonansem magnetycznym (MR, ang. *magnetic resonance*). MR z mapowaniem perfuzji, uznawany jest za porównywalny względem czułości do tradycyjnej scyntygrafii perfuzyjnej [5, 6].

Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości, angiotomografia komputerowa z kontrastem i arteriografia płucna

Tomografia komputerowa jest powszechnie dostępnym narzędziem, które dostarcza istotnych informacji o nieprawidłowościach w zakresie naczyń, serca, mięszu płuc i śródpiersia. Ponadto, pozwala na rozpoznanie PH, wskazanie przyczyny PH (np. CTEPH lub chorobę płuc, dostarczyć wskazówek dotyczących postaci PAH oraz informacji prognostycznych. Dodatkowo, CT o wysokiej rozdzielczości uwidacznia szczegółowo tkankę płucną i ułatwia rozpoznanie choroby śródmiąższowej oraz rozedmę płuc. Badanie to jest również pomocne w sytuacji klinicznego podejrzenia choroby zarostowej żył płucnych, charakteryzującej się: zmianami w obręku śródmiąższowym z rozlanym wewnątrzrazikowym zmętnieniem płuc, pogrubieniem przegród międzyrazikowych, powiększeniem węzłów chłonnych oraz płynem w jamie opłucnej. Natomiast rozlane obustronne zgrubienie przegród międzyrazikowych i obecność małych, słabo odgraniczonych, guzkowatych zagęszczeń śródrazikowych sugeruje występowanie kapilarnej hemangiomatozy płucnej [6].

Tomografia komputerowa z angiografią płucną pomaga określić, czy u chorego występuje postać przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH (kwalifikująca się do leczenia chirurgicznego) oraz wykazać typowe CTEPH zmiany takie jak: całkowita niedrożność naczyń, niesymetryczne ubytki wypełnienia i pasma łącznotkankowe w świetle naczyń, a także nieregularny zarys błony wewnętrznej. Technika ta pozwala na identyfikację naczyń obocznych odchodzących od tętnic oskrzelowych [6].

Obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (CMRI)

Obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (CMRI, ang. *cardiac magnetic resonance imaging*) umożliwia bezpośrednią ocenę wielkości, morfologii i czynności prawej komory oraz nieinwazyjną ocenę przepływu krwi, a także objętości wyrzutowej, pojemności minutowej, rozszerzalności tętnicy płucnej i masy prawej komory. O występowaniu PH świadczy obecność w wynikach wzmocnienia gadolinem, zmniejszenie rozszerzalności tętnicy płucnej i obecność wstecznego przepływu krwi. Badanie CMRI jest również pomocne w przypadku podejrzenia wad wrodzonych serca, gdy brak jednoznacznych wyników echokardiografii. Dostarcza przydatnych

informacji prognostycznych zarówno na początku diagnostyki, jak i w okresie dalszej obserwacji. Przy czym na podstawie jednego pomiaru CMRI, nie można wykluczyć obecności PH [6].

Ultrasonografia jamy brzusznej (USG)

Na podstawie wyników USG jamy brzucha można potwierdzić występowanie nadciśnienia wrotnego, przy czym formalnie nie można też go wykluczyć. Dokładność diagnostyczną poprawia się poprzez zastosowanie środków kontrastowych i doplera w kolorze [6].

Cewnikowanie prawego serca (RHC) i badanie reaktywności naczyń płucnych

Cewnikowanie prawego serca pozostaje „złotym standardem” w ocenie hemodynamiki krążenia płucnego. Badanie hemodynamiczne wykonywane jest zazwyczaj za pomocą cewnika Swana i Ganza, z oceną pojemności minutowej serca metodą termodylucji. Natomiast w przypadkach przeciekowych wad serca stosuje się metodę Ficka, opartą na ocenie zużycia tlenu [5, 7]. Cewnikowanie prawego serca wykonywane w doświadczonych ośrodkach zmniejsza częstość powikłań (1,1%) i śmiertelność (0,055%) [5, 6].

Badanie reaktywności naczyń płucnych przeprowadzane jest w celu identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyść z leczenia antagonistami kanału wapniowego (CCB). Do ostrego badania reaktywności naczyń nie zaleca się stosowania CBB, O₂, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) lub innych leków rozszerzających naczynia. Wdychanie tlenku azotu (NO) w stężeniu 10-20 części na milion (ppm) jest metodą standardową w przypadku badań reaktywności naczyń, ale dożylna podanie epoprostenolu, adenozyliny lub wziewnego iloprostu może być alternatywną terapią. W tabeli poniżej przedstawiono leki najczęściej stosowane w testach reaktywności naczyń płucnych [5, 6].

U pacjentów z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej lub niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF), a także z cechami dysfunkcji skurczowej i/lub rozkurczowej lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym jednocześnie z RHC, stosunkowo często powinno być dodatkowo wykonane cewnikowanie lewego serca. Ponadto, istotne jest również wykonanie pomiaru ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze serca, w celu uniknięcia błędnej klasyfikacji pacjentów z podwyższonym PAWP, jeśli wynik taki jest nieoczekiwany lub gdy może on być wynikiem niedokładnego pomiaru. Szczegóły zaleceń dotyczących cewnikowania prawego i lewego serca oraz badania reaktywności naczyń płucnych przedstawiono poniżej (Tabela 3) [6].

Tabela 3. Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca i reaktywności naczyń płucnych [6]

Klasa zaleceń/poziom wiarygodności	Zalecenia według ESC 2015
Cewnikowanie prawego serca	
I/C	RHC jest wskazane w celu potwierdzenia rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1) oraz oceny możliwości zastosowania swoistej terapii PAH
I/B	U chorych z PH, zaleca się wykonywanie RHC w ośrodkach referencyjnych, ponieważ jest to badanie trudne technicznie i obciążone istotnym ryzykiem powikłań
IIa/C	Należy rozważyć wykonanie RHC u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (grupa 1) w celu potwierdzenia skuteczności farmakoterapii
I/C	Należy wykonać RHC u chorych z wrodzonymi przeciekami wewnątrzsercowymi w celu określenia możliwości korekcji wady
I/C	Należy wykonać RHC u chorych z PH w przebiegu choroby lewego serca (grupa 2) lub choroby płuc (grupa 3), jeśli rozważa się przeszczepienie narządów
IIa/C	Jeżeli pomiar PAWP jest niewiarygodny, należy rozważyć cewnikowanie lewej komory w celu pomiaru LVEDP
IIb/C	Można rozważyć RHC u pacjentów z podejrzeniem PH i chorobą lewego serca lub chorobą płuc w celu postawienia rozpoznania i podjęcia decyzji terapeutycznej

Klasa zaleceń/poziom wiarygodności	Zalecenia według ESC 2015
I/C	Należy wykonać RHC u pacjentów z CTEPH (grupa 4) w celu potwierdzenia rozpoznania i podjęcia decyzji terapeutycznej
Badania reaktywności naczyń płucnych	
I/C	Badanie wazoreaktywności naczyń płucnych należy przeprowadzać jedynie w ośrodkach referencyjnych
I/C	Badanie wazoreaktywności jest wskazane u chorych z IPAH, HPAH i PAH związanym z przyjmowaniem leków w celu wykrycia chorych, których można leczyć dużymi dawkami CCB
I/C	Dodatni wynik testu wazoreaktywności definiuje się jako obniżenie PAPm ≥ 10 mm Hg do osiągnięcia bezwzględnej wartości PAPm ≤ 40 mm Hg przy zwiększonym lub niezmiennym CO
I/C	Badanie reaktywności naczyń płucnych należy wykonywać przy użyciu tlenu azotu jako wazodylatora
I/C	Alternatywnie, badanie reaktywności naczyń płucnych należy wykonywać przy użyciu epoprostenolu podanego dożylnie
IIa/C	Alternatywnie, do badania reaktywności naczyń płucnych można zastosować adenozyne jako wazodylatora w teście wazoreaktywności naczyń płucnych
IIb/C	Alternatywnie, do badania reaktywności naczyń płucnych można rozważyć stosowanie wziewnego iloprostu jako wazodylatora w teście wazoreaktywności naczyń płucnych
III	Nie zaleca się podawania doustnego lub dożylnego CCB w ostrym teście wazoreaktywności naczyń płucnych
III	U chorych z PAH innym niż IPAH, HPAH i PAH związanym z przyjmowaniem leków je wywołujących oraz w innych grupach PH nie zaleca się przeprowadzania testu wazoreaktywności w celu wyodrębnienia chorych, których można bezpiecznie leczyć wysokimi dawkami CCB

CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; LVEDP — ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze; PAWP — ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PH — nadciśnienie płucne; RHC — cewnikowanie prawego serca; CCB — antagoniści kanału wapniowego; HPAH — dziedziczne PAH; IPAH — idiopatyczne PAH; PAPm — średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne.

Badania genetyczne

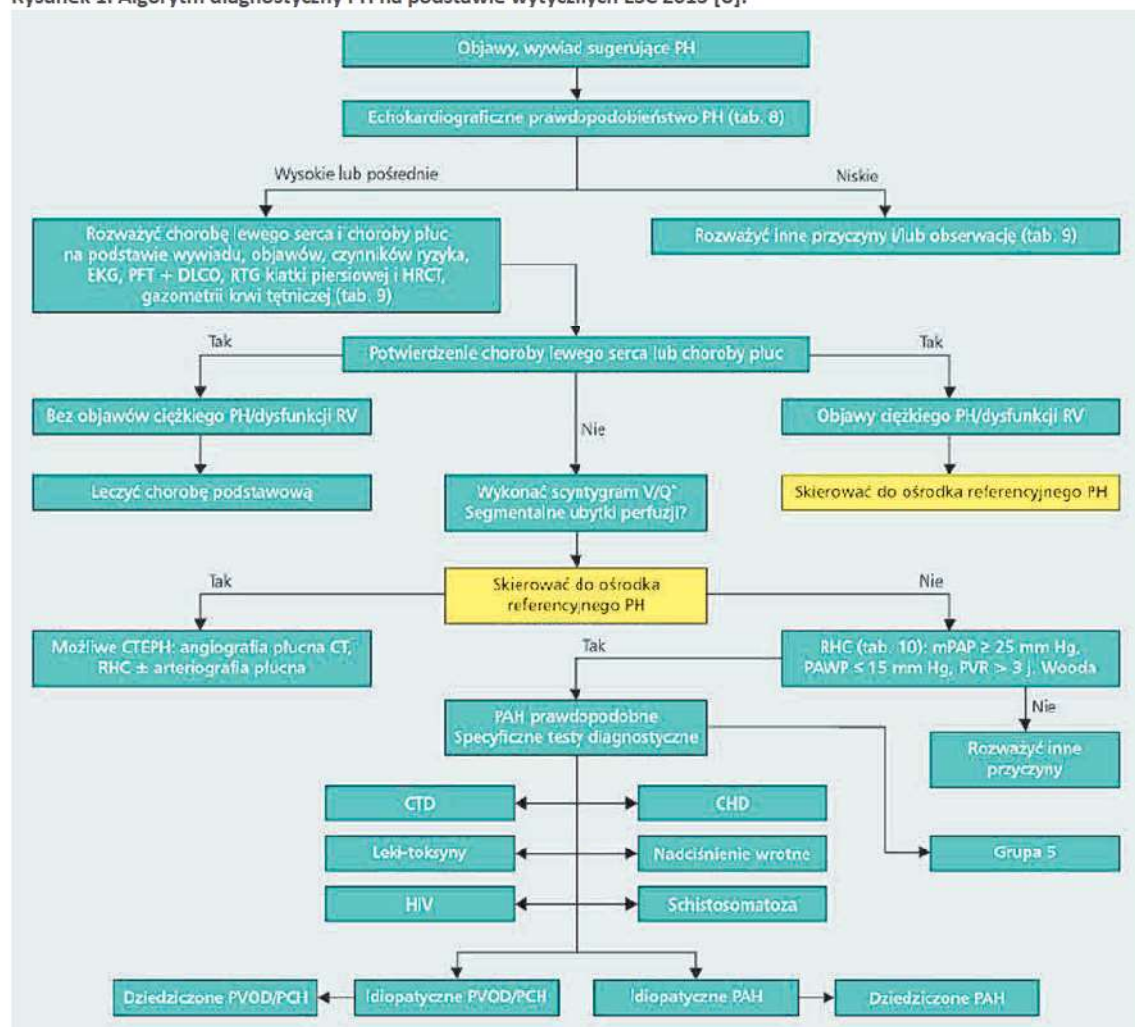
Zalecane jest, by zapewnić pacjentom równy dostęp do poradnictwa genetycznego i do testów. O dostępności badań genetycznych i poradnictwa należy poinformować zwłaszcza pacjentów ze sporadycznym lub rodzinnym PH lub z zarostową chorobą żył płucnych/kapilarną hemangiomasatozą płucną (PVOD/PCH). Podczas realizacji tych badań nie jest wymagana obecność wykwalifikowanych specjalistów. U pacjentów z idiopatycznym PAH uznanym za sporadyczne lub wywołane przez leki hamujące łąknienie oraz u pacjentów z wywiadem rodzinnym w kierunku PH poradnictwo genetyczne i badania przesiewowe w kierunku mutacji BMPR2 (mutacje punktowe i duże przegrupowania) powinny być oferowane w ośrodkach referencyjnych. W przypadku nie zidentyfikowania mutacji BMPR2 u chorych z rodzinnym PAH lub u pacjentów z IPAH w wieku <40 lat, lub gdy PAH występuje u pacjentów z dziedziczną krwotoczną teleangiektazją lub z wywiadem rodzinnym tej choroby, można wykonać badanie przesiewowe w kierunku genów ACVRL1 i ENG. W przypadku braku mutacji w genach BMPR2, ACVRL1 lub ENG, można wykonać badania przesiewowe w kierunku rzadkich mutacji, takich jak np. KCNK3 lub CAV1. Pacjenci ze sporadyczną lub rodzinną PVOD/PCH powinni być badani w kierunku mutacji EIF2AK4. Obecność bi-allelicznej mutacji EIF2AK4 jest wystarczająca do potwierdzenia diagnozy PVOD/PCH bez wykonywania niebezpiecznej biopsji płuca z potwierdzeniem histologicznym [6].

Algorytm diagnostyczny

Poniżej przedstawiono zintegrowany algorytm diagnostyczny (Rysunek 1), który stanowi punkt wyjścia w każdym przypadku podejrzenia PH, gdyż zwłaszcza idopatyczna postać PAH rozpoznawana jest poprzez wykluczenie.

Proces diagnostyczny rozpoczyna się od identyfikacji częstszych postaci PH (grupa 2 - choroby lewego serca i grupa 3 - choroby płuc), w następnej kolejności rozpoznaje się grupę 4. – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH, a ostatecznie rozpoznaje się grupy 1. i 5. – idiopatyczne PAH i PAH w przebiegu rzadkich chorób. W diagnostyce PAH należy uwzględnić występowanie różnicowej zadyszki wysiłkowej, omdleń, bólów dławicowych i/lub postępującego ograniczenia wydolności wysiłkowej, zwłaszcza u pacjentów bez wyraźnych czynników ryzyka oraz objawów częstych chorób układu krążenia i oddechowego. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z chorobami towarzyszącymi i/lub czynnikami ryzyka rozwoju PAH (np. z obciążającym wywiadem rodzinnym, z CTD, z chorobą niedokrwienną serca, zakażeniem HIV, nadciśnieniem wrotnym, przyjmujących leki/narkotyki lub toksyny, o których wiadomo, że mogą indukować PAH) [6].

Rysunek 1. Algorytm diagnostyczny PH na podstawie wytycznych ESC 2015 [6].



Algorytm diagnostyczny; CHD – wady wrodzone serca; CT – tomografia komputerowa; CTD – choroba tkanki łącznej; CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; EKG – elektrokardiogram; HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości; PA – tętnica płucna; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PAWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PFT – badania czynnościowe płuc; PH – nadciśnienie płucne; PVOD/PCH – zarostowa choroba żył płucnych/kapilarna hemangiomatoza płucna; PVR – naczyniowy opór

płucny; RHC — cewnikowanie prawego serca; RV — prawa komora; scyntygrafia V/Q — scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna. Bazując na samej angiografii płucnej przy użyciu CT można mylnie pominąć rozpoznanie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.

Poniżej zebrano zalecenia ESC 2015 dotyczące zaproponowanej strategii diagnostycznej.

Tabela 4. Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej zgodnie z ESC 2015 [6]

Zalecenia według ECS 2015	Klasa zaleceń/poziom wiarygodności
Zaleca się wykonanie echokardiografii w ramach nieinwazyjnej diagnostyki pierwszego rzutu u pacjentów z podejrzeniem PH	I/C
Zaleca się scyntygram V/Q lub samą scyntyografię perfuzyjną płuc u chorych z niewyjaśnioną przyczyną PH w celu wykluczenia CTEPH	I/C
CT z angiografią kontrastową PA jest wskazana w diagnostyce chorych z CTEPH	I/C
Rutynowe badania biochemiczne, hematologiczne, immunologiczne, czynności tarczycy i zakażenia HIV są wskazane u wszystkich chorych z PAH w celu rozpoznania choroby współistniejącej	I/C
Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej jest wskazane jako badanie przesiewowe w kierunku nadciśnienia wrotnego	I/C
Badanie czynnościowe płuc z oceną DLCO jest zalecane w początkowej ocenie pacjentów z PH	I/C
HRCT należy rozważyć u wszystkich pacjentów z PH	IIa/C
Tradycyjną arteriografię płucną należy rozważyć w diagnostyce chorych z CTEPH	IIa/C
Otwarta lub torakoskopowa biopsja płuca nie jest zalecana u chorych z PAH	III

CT — tomografia komputerowa; CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DLCO — pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; HIV — ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności; HRCT — CT wysokiej rozdzielczości; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PH — nadciśnienie płucne.

2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny

Objawy PAH są niespecyficzne i dotyczą postępującej niewydolności prawej komory (RV), która zazwyczaj związana jest z wysiłkiem. Do najczęstszych należą: duszności, zmęczenie, osłabienie, bóle dławicowe oraz omdlenia. Natomiast rzadziej odnotowywane są nudności i wymioty spowodowane wysiłkiem oraz suchy kaszel. W bardzo zaawansowanych przypadkach objawy obserwowane są również w spoczynku [5, 6].

Do objawów przedmiotowych PAH należą:

- objawy prawokomorowej niewydolności serca;
- szmery niedomykalności zastawki trójdziałelnej lub płucnej;
- głośny II ton serca nad zastawką płucną;
- sinica centralna jako objaw choroby płuc lub prawo-lewego przecieku przez ubytek przegrody serca albo drożny otwór owalny;
- palce pałeczkowate, sugerujące chorobę płuc lub wrodzoną wadę serca;
- unoszenie skurczowe prawej komory serca;
- trzeci ton serca RV;
- szmer naczyniowy słyszalny w okolicy międzyłopatkowej;
- objawy przewlekłej niewydolności żyłnej (zespół pozakrzepowy na kończynach dolnych), mogące sugerować etiologię zakrzepowo-zatorową [5, 6].

Rozwinięte PH ma charakter postępujący [5]. U pacjentów z zaawansowanym PAH występuje zazwyczaj podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, powiększenie wątroby, wodobrzusze oraz obrzęki obwodowe i chłodne

kończyny. Przeprowadzenie badań klinicznych zwykle daje wynik prawidłowy. Teleangiektazje, owrzodzenia palców i sklerodaktylię obserwuje się w sklerodermii, a wdechowe trzeszczenia mogą wskazywać na śródmiąższowe choroby płuc. Natomiast znamiona pajęczkowe, zanik jąder i rumień dłoni sugerują chorobę wątroby. Występowanie palców pałeczkowatych może wskazywać na obecność zarostowej choroby żył płucnych, sinicznej wady wrodzonej serca, śródmiąższowej choroby płuc lub choroby wątroby [6]. Wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej często występuje objaw Raynauda, stwierdza się go również u ok. 14% chorych z idiopatycznym PH. U 50% chorych z idiopatycznym PH występują cechy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. W wywiadzie należy również uwzględnić przyjmowanie leków zmniejszających łaknienie, objawy obturacyjnego bezdechu sennego oraz rodzinne występowanie chorób naczyń płucnych, zwłaszcza w młodym wieku [5].

2.6. Rokowanie

Ocena rokownicza pacjenta z PAH jest wieloczynnikowa. W celu uzyskania pełnego obrazu stanu pacjenta zaleca się kompleksową ocenę z wykorzystaniem zarówno wyników z badań klinicznych, jak i badania hemodynamicznego, EKG oraz markerów biochemicznych.

Końcowa ocena chorego powinna opierać się na wynikach z seryjnych oznaczeń, a nie na pojedynczych wskaźnikach, których wyniki mogą okazać się rozbieżne. Co więcej, na podstawie pojedynczych parametrów nie jest możliwe wytyczenie wyraźnych granic kwalifikujących chorych do dobrego czy złego rokowania [6].

W tabeli poniżej zestawiono kilka wskaźników o znanej wartości prognostycznej, stosowanych jako narzędzia w obserwacji przedłużonej w celu oszacowania ryzyka śmiertelności rocznej. U chorych z PAH zaleca się osiągnięcie/utrzymanie profilu niskiego ryzyka – wówczas uznaje się, że zastosowane leczenie jest skuteczne.

Tabela 5. Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania w PAH [6]

Wskaźniki prognostyczne* (szacowana śmiertelność roczna)	Niskie ryzyko <5%	Umiarkowane ryzyko 5–10%	Wysokie ryzyko >10%
Objawy kliniczne niewydolności prawej komory	Nie	Nie	Tak
Tempo narastania objawów	Brak	Wolne	Szybkie
Omdlenia	Brak	Sporadyczne**	Częste^
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWT	> 440 m	165-440	< 165 m
Spiroergometryczna próba wysiłkowa	Szczytowe VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65% wartości należnej) nachylenie VE/VCO ₂ < 36	Szczytowe VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% wartości należnej) nachylenie VE/VCO ₂ 36–44,9	Szczytowe VO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35% wartości należnej) nachylenie VE/VCO ₂ ≥ 45
Stężenie NT-proBNP w osoczu	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Badania obrazowe (echokardiografia, CMRI)	Powierzchnia RA < 18 cm ² bez płynu w osierdziu	Powierzchnia RA 18–26 cm ² brak lub minimalna ilość płynu w osierdziu	Powierzchnia RA > 26 cm ² , płyn w osierdziu
Hemodynamika	RAP < 8 mm Hg CI ≥ 2,5 l/min/m ²	RAP 8–14 mm Hg CI 2,0–2,4 l/min/m ²	RAP > 14 mm Hg CI < 2,0 l/min/m ²

Wskaźniki prognostyczne* (szacowana śmiertelność roczna)	Niskie ryzyko <5%	Umiarkowane ryzyko 5–10%	Wysokie ryzyko >10%
	SvO ₂ > 65%	SvO ₂ 60–65%	SvO ₂ < 60%

*Większość proponowanych zmiennych i wartości granicznych jest oparta na opiniach ekspertów. Mogą one dostarczyć informacji prognostycznych i mogą być wykorzystywane do podejmowania decyzji terapeutycznych, ale ich zastosowanie w przypadku poszczególnych pacjentów musi być stosowane z rozważaniem. Trzeba również pamiętać, że większość z tych zmiennych została zatwierdzona głównie dla IPAH i poziom odcięcia stosowany powyżej niekoniecznie musi mieć zastosowanie do innych form PAH. Ponadto, przy ocenie ryzyka należy uwzględnić stosowanie zaakceptowanych terapii i ich wpływ na w/w zmienne. **Sporadyczne omdlenia podczas energicznych lub ciężkich ćwiczeń lub sporadyczne omdlenia ortostatyczne u skądinąd stabilnego pacjenta. ^Nawracające epizody omdleń, nawet przy małej lub zwykłej aktywności fizycznej.

6MWT - test 6-minutowego marszu; BNP - peptyd natriuretyczny typu B; CI - wskaźnik sercowy; CMRI - obrazowanie serca metodą rezonansu magnetycznego; NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; RA - prawy przedsionek; RAP - ciśnienie w prawym przedsionku; SvO₂ - saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej; VE/VCO₂ - stosunek wentylacji minutowej do produkcji dwutlenku węgla; VO₂ - zużycie tlenu; WHO-FC - klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

U chorych z PAH zaleca się osiągnięcie/utrzymanie profilu niskiego ryzyka pogorszenia klinicznego lub śmierci - wówczas uznaje się, że zastosowane leczenie jest skuteczne. Wymagana jest ocena kompleksowa pacjenta z PAH (włączając ocenę kliniczną, próbę wysiłkową, markery biochemiczne, badania echokardiograficzne i hemodynamiczne), ponieważ nie ma jednej zmiennej, która dostarcza wystarczających informacji diagnostycznych i prognostycznych. Szansa na osiągnięcie/utrzymanie profilu niskiego ryzyka pogorszenia klinicznego lub śmierci jest tym większa, im więcej tzw. celów terapeutycznych osiąga pacjent w czasie terapii [6].

Według wytycznych zalecane jest dokonywanie regularnej, kompleksowej oceny w celu stratyfikacji pacjentów według kategorii ryzyka, odzwierciedlających niskie, pośrednie i wysokie ryzyko zgonu w ciągu jednego roku. Wieloczynnikowa ocena ryzyka jest zasadniczą częścią procesu leczenia, a wdrożenie tego narzędzia jest zalecane w przypadku oceny wstępnej pacjenta w celu zapewnienia zindywidualizowanej strategii leczenia dla każdego pacjenta z PAH, a następnie monitorowania odpowiedzi pacjentów na stosowaną terapię [6].

Stratyfikacja ryzyka u pacjentów z PAH jest rekomendowana również przez ekspertów obradujących w ramach *Cologne Consensus Conference*. Jak podkreślają autorzy konsensusu, ocena ryzyka u każdego pacjenta powinna mieć miejsce na początku procesu terapeutycznego i być kontynuowana przez cały okres leczenia. Wybór strategii leczenia powinien opierać się na ocenie ryzyka zaproponowanej w wytycznych ESC/ERS 2015. U pacjentów z niskim lub pośrednim ryzykiem należy stosować doustne leczenie skojarzone z antagonistami receptora endoteliny i inhibitorami fosfodiesterazy-5 lub rozpuszczalnymi stymulatorami cykazy guanylanowej. U pacjentów z wysokim ryzykiem należy rozważyć potrójne leczenie skojarzone, w tym podskórne lub dożylnie analogi prostacyklin [42, 43].

Opublikowane wytyczne niemieckie z 2016 roku potwierdzają ww. parametry odnośnie rokowania z wyjątkiem 6MWT, do którego nie odnoszą się dla niskiego i umiarkowanego ryzyka, a w przypadku wysokiego ryzyka precyzują, że charakterystyczna jest redukcja $\geq 15\%$ w odniesieniu do wartości wyjściowej [13].

W kolejnej tabeli przedstawiono zaproponowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC 2015), metody oceny i czas ich przeprowadzania w długoterminowej obserwacji chorych z PAH.

Tabela 6. Proponowane metody oceny i czas ich przeprowadzenia w długoterminowej obserwacji chorych z PAH [6, 13].

	Wyjściowo (przed leczeniem)	Co 3-6 miesięcy*	Co 6-12 miesięcy*	3-6 miesięcy po zmianie leczenia*	W przypadku pogorszenia klinicznego
Ocena kliniczna i określenie WHO-FC	+	+	+	+	+

	Wyjściowo (przed leczeniem)	Co 3-6 miesięcy*	Co 6-12 miesięcy*	3-6 miesięcy po zmianie leczenia*	W przypadku pogorszenia klinicznego
EKG	+	+	+	+	+
6MWT/skala duszności Borga	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+
Echokardiografia	+		+	+	+
Podstawowe badania laboratoryjne**	+	+	+	+	+
Rozszerzone badania laboratoryjne^	+		+		+
Gazometria^^	+		+	+	+
Cewnikowanie prawego serca	+		+ [#]	+ ^{##}	+

*Odstępy czasowe regulowane w zależności od potrzeb pacjenta.

**Podstawowe badania laboratoryjne obejmują morfologię krwi, INR (u pacjentów otrzymujących antagonistów witaminy K), stężenie w surowicy kreatyniny, sodu, potasu, AspAT/AIAT (u pacjentów otrzymujących ERA), bilirubiny i BNP/NT-proBNP.

^Rozszerzone badania laboratoryjne obejmują: tyreotropinę, troponinę, kwas moczowy, gospodarkę żelaza (żelazo, ferrytynę, rozpuszczalny receptor transferyny) i inne zmienne, w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta.

^^Z tętniczej lub arterializowanej krwi kapilarnej; może być zastąpiona pomiarem saturacji tlenem krwi obwodowej u stabilnych pacjentów lub gdy gazometria nie jest dostępna.

#Powinny być brane pod uwagę.

##W niektórych ośrodkach wykonuje się RHC w regularnych odstępach czasu w okresie obserwacji.

AIAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BNP - peptyd natriuretyczny typu B; CPET - sercowo-płucny test wysiłkowy (spiroergometria); EKG - elektrokardiogram; ERA - antagoniści receptorów endoteliny; FC - klasa czynnościowa; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany; NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; RHC - cewnikowanie prawego serca; 6MWT - test 6-minutowego marszu.

Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 r., zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), służy do oceny ciężkości objawów PAH. Poniżej w tabeli przedstawiono klasy czynnościowe (FC, ang. *functional class*) oceniane w 4-stopniowej klasyfikacji WHO.

Tabela 7. Klasy czynnościowe WHO przydatne w kwalifikacji do leczenia i monitorowaniu chorych z PAH [5,6]

Klasa	Opis
I	Chorzy z nadciśnieniem płucnym, którzy nie odczuwają ograniczenia aktywności fizycznej, zwłaszcza z powodu duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego.
II	Chorzy z nadciśnieniem płucnym i niewielkim ograniczeniem wydolności fizycznej. Nie mają objawów w spoczynku, ale zwykła aktywność prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego.
III	Chorzy z nadciśnieniem płucnym i umiarkowanym ograniczeniem wydolności fizycznej. Nie mają objawów w spoczynku, ale aktywność mniejsza od normalnej prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego.
IV	Chorzy z nadciśnieniem płucnym, którzy nie są w stanie wykonać jakiegokolwiek wysiłku fizycznego i mogą mieć w spoczynku objawy niewydolności prawej komory. Dusznosc i zmęczenie mogą być obecne w spoczynku i są nasilane przez każdą aktywność fizyczną.

Jednym z narzędzi pomocnych w rokowaniu oraz zakwalifikowaniu do poszczególnych metod leczenia są również testy oceniające wydolność wysiłkową (np. testy 6-minutowego chodu, 6MWT). Ten prosty i powtarzalny w wykonaniu test dostarcza informacji nie tylko dotyczących osiągniętego dystansu, ale również duszności wysiłkowej (w skali Borga) oraz wartości pulsoksymetrii mierzonej na palcu.

Ponadto, istotne są markery biochemiczne (stężenie peptydunatriuretycznego typu B), badanie EKG oraz MR serca (pośrednie i bezpośrednie wskaźniki dysfunkcji prawej komory) [5].

Stan pacjenta z PAH zwłaszcza będącego w grupie umiarkowanego bądź wysokiego ryzyka nigdy nie jest stabilny. Mówi się o niestabilności (pogorszenie parametrów rokowniczych) lub metastabilności (pogorszenie pomimo unormowania się parametrów klinicznych) pacjentów z PAH prowadzących do hospitalizacji, operacji, stosowania leczenia dodatkowego, czy przerwania terapii.

W przeszłości średni czas przeżycia w idiopatycznym PH wynosił około 3 lata, a u chorych w IV klasie czynnościowej poniżej 6 miesięcy. Obecnie przy zastosowaniu terapii swoistej około 90% leczonych pacjentów z PH przeżywa rok, natomiast 80% 2 lata. Jednocześnie, przy zachowanej reaktywności naczyń płucnych przeżywalność wzrasta do 5 lat u około 95% chorych. Wśród podtypów PAH najlepsze rokowanie dotyczy chorych z wrodzonymi wadami serca, najgorsze zaś chorych z HIV i układowymi chorobami tkanki łącznej. Wystąpienie krwiopłucia spowodowanego przez anastomozy pomiędzy tętnicami oskrzelowymi, a łożyskiem płucnym, świadczy o złym rokowaniu w PAH. Schyłkowa niewydolność prawej komory stanowi główną przyczynę zgonów chorych z PAH [5].

Szacunkowa śmiertelność roczna wśród pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka wynosi 5-10%. Najczęściej dotyczy chorych III klasy wg WHO-FC, z umiarkowanymi zaburzeniami wydolności wysiłkowej i objawami dysfunkcji RV (bez niewydolności RV). Natomiast w grupie wysokiego ryzyka, rokowania dotyczące rocznej śmiertelności wynoszą >10%, a chorzy są w III lub IV klasie WHO-FC, z postępującą chorobą oraz objawami ciężkiej dysfunkcji lub niewydolności RV oraz wtórnej niewydolności narządowej [6]. W tej grupie pacjentów wysokiego ryzyka terapią z wyboru jest terapia skojarzona z włączeniem dożyłnej prostacykliny.

Ciąża nadal wiąże się z wysoką śmiertelnością u pacjentek z PAH. Ryzyko zgonu w okresie okołoporodowym szacowane jest na około 17-50% [5, 12, 14]. Jednak, według ostatniego raportu, wyniki dotyczące pacjentek w ciąży z PAH uległy poprawie, zwłaszcza u kobiet z długoterminową zachowaną reaktywnością naczyń płucnych, gdy choroba była dobrze kontrolowana [6].

Ostatnie badania wskazują na lepsze rokowanie pacjentów z PAH, którzy osiągnęli tzw. cele terapeutyczne (np. I lub II FC-WHO czy CI w spoczynku bliski normy) w porównaniu z pacjentami, którzy tych celów nie osiągnęli [15].

Podsumowując, zgodnie z wytycznymi ocenę ciężkości PAH zaleca się wykonać na podstawie oceny klinicznej, próby wysiłkowej, markerów biochemicznych, badania echokardiograficznego i hemodynamicznego. Regularne kontrole powinny być przeprowadzane co 3-6 miesięcy, co jest niezbędne do oceny progresji choroby i odpowiedzi na dane leczenie. Ponadto u chorych z PAH zaleca się osiągnięcie lub utrzymanie profilu niskiego ryzyka, co jednoznacznie wskazuje na skuteczność leczenia [6, 13].

2.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono najbardziej aktualne i możliwe do zdobycia dane dotyczące wskaźników epidemiologicznych dla przedmiotowego wskazania.

2.7.1. Zapadalność i chorobowość

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi z Francji PAH występuje u 15/mln dorosłych osób, a zapadalność wynosi 2,4/mln/rok [5, 6]. Najniższe szacunki częstości występowania idiopatycznego PAH (IPAH) wskazują 5,9 przypadków na milion ludności. W Europie rocznie maksymalna częstość występowania i zapadalność na PAH wynosi 60 przypadków i 10 przypadków na milion ludności odpowiednio [6]. W Polsce według najnowszych oszacowań obserwuje się stały wzrost wskaźników zarówno chorobowości jak i zapadalności od co najmniej 6 lat [85, 86].

U około połowy pacjentów z PAH występuje idiopatyczne, dziedziczne lub polekowe PAH. U 10-35% chorych występuje PH w twardzinie układowej, zwłaszcza w postaci ograniczonej (zespół CREST), a u około 7% pacjentów z toczeniem rumieniowatym, a także przy współwystępowaniu reumatoidalnego zapalenia stawów i mieszanej choroby tkanki łącznej. PH w przebiegu uszkodzenia wątroby i nadciśnienia wrotnego występuje u 2% chorych z marskością wątroby i u 4% ze wskazaniem do przeszczepienia wątroby. W 0,5% przypadków zakażenie HIV jest powikłane rozwojem PH. Szacuje się, że u około 25% chorych z łagodną lub umiarkowaną hipoksemią, PH rozwija się w ciągu 6 lat i zazwyczaj ma postać łagodną [6]. Nadciśnienie płucne może mieć aż 60% pacjentów z ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory (LV) i do 70% chorych z izolowaną dysfunkcją rozkurczową. W wadach zastawkowych lewego serca częstość występowania PH zwiększa się z nasileniem wady i objawów. Nadciśnienie płucne stwierdza się w zasadzie u wszystkich chorych z objawową wadą zastawki mitralnej i u 65% chorych z objawową stenozą aortalną [6]. Ponadto, u 0,006 - 0,01% osób przyjmujących leki zmniejszające łaknienie odnotowano PH już po 3 tygodniach ich przyjmowania. Obecnie PAH jest częściej diagnozowany u pacjentów w podeszłym wieku, przez co w aktualnych rejestrach średni wiek w momencie rozpoznania waha się między 50 - 65 lat [5].

Nie zidentyfikowano współczynników epidemiologicznych dla populacji docelowej zdefiniowanej we wniosku. W związku z powyższym przedstawione zostały współczynniki epidemiologiczne dla populacji zbliżonej do docelowej.

Aktualne współczynniki chorobowości i zapadalności PAH w Polsce przedstawiane są na corocznych prezentacjach prof. M. Kurzyny podczas Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [85, 86]. Zgodnie z dostępnymi danymi, systematycznie wzrasta liczba zachorowania na PAH, a wydłużenie przeżycia spowodowane dostępem do nowoczesnej terapii w ramach programów lekowych przekłada się na stały wzrost chorobowości. Zgodnie z danymi aktualnymi na dzień 1.08.2019 r. liczba dorosłych pacjentów w Polsce wyniosła 1108. Dla porównania w 2012 roku odnotowano 486 przypadków chorych na PAH w populacji dorosłych. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczba pacjentów z PAH w Polsce [85, 86, 17]

Rok	PAH
	Liczba chorych dorosłych
2012	486
2013	571
2014	667
2015	753
2016	871

Rok	PAH
	Liczba chorych dorosłych
2017	934
2018	1000
2019	1108
2020	1196
2021	1284
2022	1373
2023	1461
2024	1549

2.7.2. Śmiertelność

W USA umieralność znormalizowana do wieku waha się między 4,5 i 12,3 na 100 000 ludności [5]. Według danych, w Polsce w okresie od 1.10.2015r. do 1.10.2016 r. łączny odsetek zgonów z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego oszacowano na poziomie 7,8%/rok, a więc więcej niż w roku poprzednim (w którym odnotowano 45 przypadków zgonów -6,3%/rok) [85, 86].

2.7.3. Oszacowanie liczebności populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym

Oszacowanie wielkości populacji, w której terapia trójlekowa z zastosowaniem seleksypagu stosowanego doustnie wraz z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) miałyby być stosowana w Polsce w ramach programu lekowego u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, z klasą czynnościową III według klasyfikacji WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, przeprowadzono w oparciu o wskazania polskich ekspertów klinicznych.

Tabela 9. Wielkość populacji docelowej wskazanej we wniosku

Rok	Pacjenci z PAH		
2019 Q1	1 029	■	■
2019 Q2	1 051	■	■
2019 Q3	1 072	■	■
2019 Q4	1 093	■	■
2020 Q1	1 115	■	■
2020 Q2	1 136	■	■
2020 Q3	1 158	■	■

Rok	Pacjenci z PAH		
2020 Q4	1 179	■	■
2021 Q1	1 200	■	■
2021 Q2	1 222	■	■
2021 Q3	1 243	■	■
2021 Q4	1 265	■	■
2022 Q1	1 286	■	■
2022 Q2	1 307	■	■
2022 Q3	1 329	■	■
2022 Q4	1 350	■	■
2023 Q1	1 372	■	■
2023 Q2	1 393	■	■
2023 Q3	1 414	■	■
2023 Q4	1 436	■	■
2024 Q1	1 457	■	■
2024 Q2	1 479	■	■
2024 Q3	1 500	■	■
2024 Q4	1 521	■	■

2.8. Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Analizowany problem zdrowotny - **tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)** - jest ciężką, postępującą chorobą naczyń płucnych, charakteryzującą się proliferacją naczyń i przebudową małych tętnic płucnych. Pacjenci z PAH doświadczają coraz bardziej osłabiających objawów (takich jak duszność podczas wysiłku fizycznego, zmęczenie, ból w klatce piersiowej i zawroty głowy), wysokiej zachorowalności, częstych hospitalizacji, a ostatecznie niewydolności prawego serca prowadzącej do śmierci.

Z perspektywy zdrowia publicznego obciążenie społeczno-ekonomiczne w odniesieniu do chorób rzadkich tj. PAH jest duże [29]. PAH jest wyniszczającą chorobą, która przenika wszystkie aspekty życia codziennego pacjenta: funkcjonowanie fizyczne, społeczne i emocjonalne [30]. Obiecujący jest fakt, że w warunkach klinicznych coraz częściej uznaje się istotę jakości życia pacjenta poprzez przestrzeganie w większej mierze zaleceń praktycznych i implementację miar jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w ocenie skuteczności klinicznej leczenia [32].

W przeprowadzonym w pięciu krajach Europejskich (Francji, Niemczech, Włochach, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii) badaniu ankietowym, które objęło 326 pacjentów z PAH i 129 ich opiekunów, badano cztery główne obszary

wpływu PAH na: sferę fizyczną i praktyczną, sferę emocjonalną, sferę ekonomiczną oraz potrzebę informacji i zaopatrzenia. Wyniki tego badania dowiodły, że 56% pacjentów i 57% opiekunów potwierdza, że ta rzadka choroba wywiera znaczący wpływ na ich codzienne życie, w zależności od jej stanu zaawansowania (klasy FC-WHO). 85% chorych z PAH i 29% opiekunów potwierdza, że choroba ma wpływ na wykonywaną przez nich pracę, a w szczególności u 73% pacjentów przychód został zredukowany, pozostawiając większość rodzin dotkniętą tą chorobą z przychodem poniżej przeciętnej wskutek ograniczenia zdolności do pracy. Dodatkowo, ponad połowa ankietowanych pacjentów i jedna trzecia opiekunów skarży się na wzrastające z postępem choroby uczucie izolacji, z powodu braku zrozumienia choroby nie tylko wśród rodziny i przyjaciół, ale również całego otoczenia. Pacjentom w chorobie towarzyszy frustracja (35% pacjentów doświadczyło w ostatnim miesiącu), brak zrozumienia, brak zadowolenia w wykonywaniu codziennych aktywności, złość i niska samoocena, z kolei opiekunom - stres (25%) związany z próbą sprostania wymaganiom i odpowiedzialnością wzrastającą wraz ze spadkiem stanu funkcjonalności FC podopiecznych [28].

W jednym z ostatnich badań [94], przedstawiono wyniki największej ankiety prowadzonej w Wielkiej Brytanii poruszającej najbardziej istotne problemy dotyczące pacjentów z PAH. Wyniki ankiety wykazały wpływ choroby PAH na jakość życia u 98% pacjentów. Pomimo dostępu do nowych terapii, większość pacjentów doświadcza znacznych opóźnień w postawieniu diagnozy. Pacjenci doświadczają zarówno emocjonalnych, jak i finansowych skutków choroby. Postępujący i przewlekły charakter PAH powoduje, że pacjenci często wymagają hospitalizacji z powodu PAH w związku ze zdarzeniami chorobowymi lub z powodu rozpoczęcia nowych terapii [37]. W przeprowadzonej retrospektywnej analizie danych w USA wykazano, że hospitalizacja z powodu PAH powoduje znaczne koszty opieki zdrowotnej związane z hospitalizacjami z powodu PAH [92]. Spośród 4009 zidentyfikowanych pacjentów z PAH, ponad połowa (56,7%) miała co najmniej jedną hospitalizację związaną z PH w średnim okresie obserwacji wynoszącym 35,1 miesiąca. Spośród hospitalizowanych pacjentów 52,9% było ponownie hospitalizowanych. Średni czas pobytu w szpitalu wynosił 11,0 dni w przypadku wstępnego przyjęcia, a skumulowany średni czas pobytu w szpitalu z hospitalizacją związaną z PAH wynosił 14,5 dnia [93]. Średni (SD) koszt hospitalizacji wynosił 30 286 USD (78 140 USD) dla pierwszego przyjęcia, a średni (SD) łączny koszt na pacjenta dla wszystkich ponownych hospitalizacji związanych z PAH w ciągu jednego roku po wypisaniu po pierwszej hospitalizacji wynosił 71 622 USD (189 433 USD) [93].

2.9. Niezaspokojone potrzeby – problem zdrowotny w perspektywie zdrowia publicznego

W Polsce obserwuje się tendencję wzrostową chorobowości PAH. Zgodnie z dostępnymi danymi, systematycznie wzrasta liczba zachorowania na PAH, a wydłużenie przeżycia spowodowane dostępem do nowoczesnej terapii w ramach programów lekowych przekłada się na stały wzrost chorobowości. Zgodnie z danymi aktualnymi na dzień 1.08.2019 r. liczba dorosłych pacjentów w Polsce wyniosła 1108 [85, 86]. Przyczyny tego należy upatrywać w zwiększającej się znajomości problemu klinicznego i lepszej diagnostyce PAH. Aktualnie w Polsce diagnostyką i leczeniem dorosłych pacjentów chorujących na PAH zajmują się specjaliści z 23 ośrodków klinicznych.

W PAH istotne jest aby choroba została zdiagnozowana w jak najwcześniejszym stadium, a leczenie zostało wdrożone jak najszybciej, umożliwiając jednocześnie uzyskanie dobrej odpowiedzi pacjenta na daną terapię. Do połowy lat 90-tych rokowanie chorych z PAH było bardzo niekorzystne wskutek ograniczonych opcji leczenia PAH. Obecnie dostępne opcje leczenia znacznie poprawiły perspektywę pacjentów z PAH.

Do patogenezy tętniczego nadciśnienia płucnego przyczyniają się trzy dobrze znane szlaki: endoteliny, NO i prostacykliny, na które skierowane są terapie tj. antagoniści receptorów endoteliny (ERA), inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz prostanoidy, z których dwie pierwsze są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej [6]. Leki z grupy prostanoidów, ze względu na drogę podania (inhalacje, s.c. lub i.v.), skomplikowane

procedury związane z podawaniem tych leków i/lub towarzyszące działania niepożądane są stosowane albo zbyt późno albo nie są stosowane wcale [18]. Aktualnym standardem postępowania jest łączenie ze sobą leków różnych klas (terapia skojarzona), gdyż terapia może być wówczas skierowana równocześnie na dwa lub trzy oddzielne zaangażowane w postęp choroby szlaki. Takie podejście pozwala kontrolować objawy PAH oraz osiągać/utrzymać profil niskiego ryzyka pogorszenia klinicznego lub śmierci (rekomendowany w wytycznych cel leczenia), zatem daje nadzieję pacjentom umożliwiając walkę z chorobą [6, 8].

Pierwszą i jedyną obecnie istniejącą organizacją w Polsce zrzeszającą od 2007 roku chorych z PAH i ich bliskich to Polskie Stowarzyszenie Osób z Nadciśnieniem Płucnym i ich Przyjaciół. Jednym z zadań tej Organizacji jest współpraca z Ministrem Zdrowia, NFZ i Polskim Towarzystwem Kardiologicznym celem wypracowania najlepszego modelu leczenia PH, poziomu i dostępności do świadczeń zdrowotnych oraz cen leków [8].

U chorych z PAH zaleca się osiągnięcie/utrzymanie profilu niskiego ryzyka pogorszenia klinicznego lub śmierci – wówczas uznaje się, że zastosowane leczenie jest skuteczne. Wymagana jest ocena kompleksowa pacjenta z PAH (włączając ocenę kliniczną, próbę wysiłkową, markery biochemiczne, badania echokardiograficzne i hemodynamiczne), ponieważ nie ma jednej zmiennej, która dostarcza wystarczających informacji diagnostycznych i prognostycznych. Szansa na osiągnięcie/utrzymanie profilu niskiego ryzyka pogorszenia klinicznego lub śmierci jest tym większa, im więcej tzw. celów terapeutycznych osiąga pacjent w czasie terapii. Osiągnięcie/utrzymanie profilu umiarkowanego ryzyka powinno być uznane jako niewystarczająca odpowiedź na leczenie u większości chorych z PAH. Jak można zauważyć na podstawie badań *SERAPHIN* [79] czy *GRIPHON* [35] choroba postępuje nawet u pacjentów w grupie placebo otrzymujących terapię standardową, co odzwierciedlają występujące zdarzenia M/M (41% w badaniu *GRIPHON*). **Niezaspokojoną potrzebą wśród pacjentów chorujących na postępującą i obciążoną ryzykiem przedwczesnego zgonu, chorobę jaką jest PAH, jest dostęp do skutecznej doustnej terapii trójlekowej**, która umożliwiłaby osiągnięcie/utrzymanie wyznaczonych przez Wytyczne celów, przy jednoznacznie dobrym profilu bezpieczeństwa [6].

Zgodnie z wytycznymi **Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ESC/ERS** dotyczącymi rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego z 2015 roku [6] sekwencyjne leczenie skojarzone, z zastosowaniem jednocześnie dwóch lub więcej klas leków, jest najczęściej stosowaną strategią terapeutyczną zarówno w randomizowanych próbach klinicznych jak i w praktyce klinicznej. W dokumencie przedstawiono zalecany algorytm terapeutyczny oparty na dowodach naukowych znajdujący zastosowanie w leczeniu chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Dla nowo zdiagnozowanych pacjentów zakwalifikowanych do grupy niskiego lub pośredniego ryzyka (tj. znajdujących się w klasie czynnościowej II lub III WHO) leczenie może rozpocząć się od początkowej monoterapii lub początkowej doustnej terapii skojarzonej. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na leczenie początkowe rekomendowana jest (w zależności od wcześniejszego leczenia) podwójna lub potrójna sekwencyjna terapia skojarzona. Dopiero po niepowodzeniu (nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie) przy zastosowaniu zmaksymalizowanej terapii sekwencyjnej rekomenduje się wpisanie chorego na listę oczekujących na przeszczepienie płuc (poziom rekomendacji I-C) lub rozważyć balonową septostomię tętnic (niższy poziom rekomendacji: IIb-C) [6, 33].

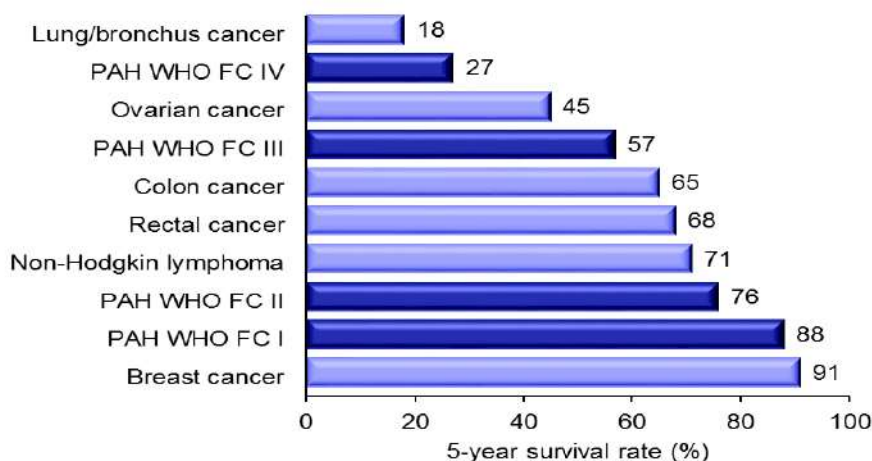
Podsumowując, zgodnie z zalecanym standardem leczenia PAH, w sekwencyjnym leczeniu skojarzonym, do początkowej monoterapii, w przypadku nie osiągnięcia profilu niskiego ryzyka lub w przypadku pogorszenia, dodawany jest drugi lek, a potem trzeci, co pozwala na zmaksymalizowanie terapii poprzez ukierunkowanie jej na trzy oddzielne szlaki zaangażowane w postęp choroby: prostacyklinowy (prostanoidy), endotelinowy (ERA) i NO (inhibitory PDE-5 i sGCs).

Coraz więcej dowodów naukowych zostało opublikowanych w odniesieniu do sekwencyjnej terapii skojarzonej, w tym dwa największe badania długoterminowe, prowadzone metodą zdarzeniową *GRIPHON* i *SERAPHIN*. Badania te wprowadziły nowy standard w ocenie skuteczności nowych cząsteczek w leczeniu pacjentów z PAH. W badaniu *GRIPHON*, długoterminowym, prowadzonym metodą zdarzeniową, największym dotychczas badaniu

randomizowanym w PAH obejmującym aż 1156 pacjentów, pacjenci mogli przyjmować badany lek (seleksypag) w monoterapii, ale do badania również włączono pacjentów stosujących wcześniej ERA i/lub PDE-5i (80% pacjentów przyjmowało wcześniejsze leczenie; jedyny eksperyment, w którym udowodniono skuteczność kombinacji trójlekowej – SEL+ERA+PDE-5i w terapii sekwencyjnej). Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu RCT był złożony punkt końcowy M/M (zachorowanie/zgon), który zgodnie z wytycznymi EMA stanowi istotny klinicznie punkt końcowy rekomendowany w badaniach III fazy dotyczących PAH. Należy dodać, że choć macytentan nie był stosowany w badaniu GRIPHON z uwagi na jego ówczesną niedostępność na rynku w momencie projektowania badania, ERA we wniosku o refundację obejmują zarówno bosentan jak i macytentan. Podejście to jest zgodne z rejestracją Uptravi®, wytycznymi klinicznymi ESC/ERS 2015 oraz poparte eksperymentem SERAPHIN oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo macitentanu (+PDE-5i) w długoterminowej terapii skojarzonej w PAH. Należy podkreślić, że przed opublikowaniem badania GRIPHON nie było żadnych dowodów z badań RCT na ocenianą w długim okresie czasu skuteczność terapii skojarzonej skierowanej na ścieżkę PGI₂, zatem wyniki badania GRIPHON dostarczyły unikatowych i oczekiwanych danych przedstawiających korzyści doustnej terapii seleksypagiem w skojarzeniu z ERA i PDE-5i u pacjentów z PAH.

Inne badania wskazują, że kombinacja terapii przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności całkowitej, choć z uwagi na analizowany problem (choroba rzadka) wciąż trudno uzyskać wyniki istotne statystycznie, gdyż populacja poddana badaniu musiałaby obejmować znacznie więcej pacjentów, niż jest to możliwe do zrealizowania (nieistotna statystycznie różnica między grupami pacjentów może być konsekwencją zbyt małej populacji chorych biorących udział w badaniu, a włączenie do próby klinicznej kilku tysięcy pacjentów, nie jest wykonalne). Należy też pamiętać, iż postępując zgodnie z etyką, pacjentom z PAH FC II/III, którzy doznają pogorszenia stanu klinicznego nie wolno odmówić dostępu do terapii z zastosowaniem epoprostenolu. PAH pozostaje chorobą nieuleczalną i szybko postępującą, w której pogarsza się stan kliniczny pacjentów. Porównując 5-letnie wskaźniki przeżycia z rejestru REVEAL dla pacjentów z PAH od momentu diagnozy oraz pacjentów nowotworowych można zauważyć, że wskaźniki te wielokrotnie są znacznie gorsze u pacjentów z PAH IV lub III FC-WHO, niż u pacjentów nowotworowych.

Rysunek 2. Porównanie wskaźników przeżycia PAH (od momentu diagnozy) na podstawie rejestru REVEAL (97,7% pacjentów otrzymało terapię PAH w okresie obserwacji; 2006-2012) [26] z wybranymi nowotworami na podstawie rejestrów w okresie 2004-2010 (dozwolona terapia) [27]



Wynoszą one od 18% dla raka płuc/oskrzeli, do 91% dla raka sutka, przy czym 27% dla PAH IV FC-WHO i 57% dla PAH III FC-WHO, a od 65% do 71% dla raka okrężnicy, odbytu oraz chłoniaka typu nie Hodgkin. Stosowanie w PAH sekwencyjnej terapii skojarzonej lub początkowej terapii skojarzonej lub jest uzasadnione, gdyż schorzenie to

charakteryzuje się podobnie wysoką częstością zgonów jak w przypadku chorób nowotworowych, w których obecnie leki stosowane są w terapii skojarzonej już od momentu diagnozy [6]. Ponadto rozważając różnorodność szlaków chorobotwórczych zaangażowanych w PAH istnieje silne uzasadnienie stosowania strategii sekwencyjnej terapii skojarzonej dwu- lub więcej klasy leków, która z powodzeniem jest od dawna stosowana w przypadku także innych niż nowotwór poważnych chorób tj. zastoinowa niewydolność serca czy zakażenie HIV, i która stała się standardem leczenia w wielu ośrodkach PAH.

Należy dodać, że leki należące do klas ERA i inhibitorów PDE-5 pozostają i prawdopodobnie pozostaną w przyszłości opcjami terapeutycznymi pierwszej linii ze względu nie tylko na ich wskazania rejestracyjne, dostępne dowody naukowe wykazujące korzyści kliniczne oraz kliniczne doświadczenie, ale również z uwagi na dogodną drogę podania leku i schemat dawkowania oraz koszty terapii.

Rola seleksypagu w leczeniu PAH

Seleksypag jest selektywnym agonistą receptorów IP różniącym się od prostacykliny i jej analogów. Stymulacja receptora IP przez seleksypag i jego czynny metabolit prowadzi do działania rozszerzającego naczynia krwionośne oraz do działania przeciwo proliferacyjnego i przeciwzłótnieniowego. Przewagą seleksypagu nad prostacyklinami jest droga podania leku - seleksypag jest podawany doustnie, a dzięki długiemu okresowi półtrwania jego metabolitu wynoszącego między 9,4 h a 12,6 h jest on podawany zaledwie dwa razy na dobę [4, 6, 24]. Jest to istotne w kontekście efektywności danej terapii, która jest tym wyższa im wyższy *compliance* u pacjentów stosujących leczenie. Gęstość receptora prostacykliny IP jest różna u każdego pacjenta, z tego względu stosuje się eskalację dawkowania do największej indywidualnie tolerowanej dawki podtrzymującej, co jest niezbędne w celu zapewnienia optymalnej skuteczności leczenia. Ponadto doustne podanie seleksypagu – leku działającego na szlaku prostacykliny, jest bardzo korzystne w odniesieniu do możliwości przyspieszenia decyzji odnośnie wdrożenia trzeciego leku przez lekarza/pacjenta w porównaniu do terapii stosowanych dożylnie, podskórnie czy też w inhalacjach. Dodatkowo SEL jest jedyną terapią PAH o udowodnionej skuteczności długoterminowej w skojarzeniu z ERA i PDE-5i.

Lepsza skuteczność terapii dwulekowej w porównaniu do monoterapii w populacji pacjentów z PAH, udowodniona w pierwszych badaniach *SERAPHIN* i *AMBITION*, została również potwierdzona w długoterminowym badaniu *GRIPHON*, w którym dodatkowo wskazano na korzyść terapii 3-lekowej z seleksypagiem. Wyniki randomizowanego badania klinicznego *GRIPHON* wskazują, że dodanie seleksypagu do stosowanej terapii (kombinacja ERA+PDE-5i) istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon (pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania) w stosunku do grupy placebo (redukcja o 37%, p=0,0058). Sekwencyjna terapia skojarzona z udziałem seleksypagu jest schematem terapeutycznym, dla którego w badaniu randomizowanym jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano złożony punkt końcowy obejmujący zgon (M/M; zachorowanie/zgon) zdefiniowany prospektywnie jako pierwotny punkt końcowy, a dodatkowo - **jedyną terapią PAH z udowodnioną skutecznością w kombinacji trójlekowej.**

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Upravi® zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, jak również w proponowanym Programie Lekowym i obejmuje dorosłych pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Zgodnie z wnioskiem seleksypag powinien być dodawany sekwencyjnie do terapii skojarzonej dwulekowej i podawany w skojarzeniu z antagonistą receptorów endoteliny i inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (terapia trójlekowa). Wnioskowany zakres refundacji - doustna terapia trójlekowa - wynika z potrzeby zapewnienia pacjentom dotkniętym ciężką i szybko postępującą chorobą jaką jest PAH leczenia zgodnego z wytycznymi klinicznymi, w odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby pacjentów, którzy nie osiągają profilu niskiego ryzyka z zastosowaniem wcześniejszej terapii doustnej.

Terapia prostacyklinami wiąże się z poważnymi ograniczeniami związanymi głównie z drogą podania leków. Pacjenci stosujący takie leczenie często zgłaszali potrzebę stosowania zamiast dożylniej terapii, terapię doustną, która pozytywnie wpłynęłaby na ich mobilność i swobodę, a przede wszystkim cechowałaby się wygodną drogą podania i dogodnym schematem dawkowania [38]. Zastąpienie prostacyklin przez selektywnego agonistę receptora prostacykliny IP podawanego doustnie pozwoliłoby uniknąć niedogodności występujących podczas leczenia treprostynilem bądź iloprostem.

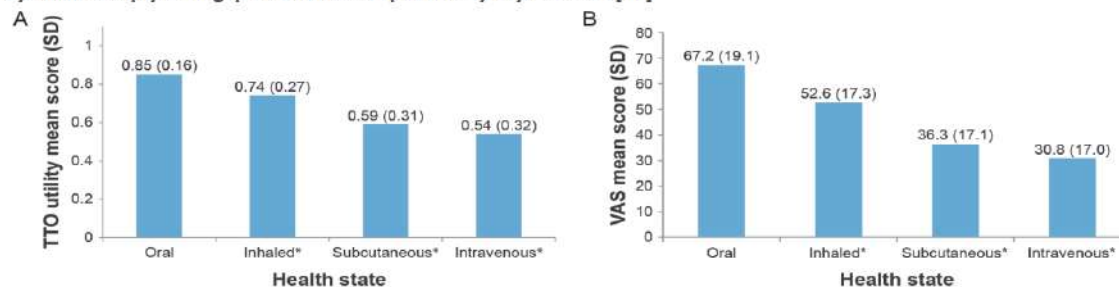
Iloprost stosowany w inhalacjach jest kłopotliwą, a nawet uciążliwą pod względem stosowania i niechętnie wybraną przez pacjenta terapią, gdyż wymaga podawania 6-9 razy na dobę, a nawet do 12 dawek/dobę (4-10 minutowe inhalacje, które w codziennej praktyce zajmują co najmniej 15 minut u pacjentów ze słabą czynnością płuc) oraz czasu na przygotowanie roztworu, czy dezynfekcję inhalatora. Inną opcją jest treprostynil stosowany dożylnie lub podskórnie w postaci iniekcji, zatem niesie ze sobą ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z miejscem wkłucia. W przypadku obu tych alternatywnych opcji droga administracji leku i czynności wymagające większego zaangażowania pacjenta w leczenie wpływają negatywnie na zachowanie *compliance*, a więc i pośrednio na skuteczność terapii oraz na profil bezpieczeństwa [31].

Terapia treprostynilem stosowanym w postaci infuzji podskórnej lub dożylniej oraz epoprostenolem stosowanym w postaci infuzji dożylniej niesie ze sobą ryzyko wystąpienia ciężkich, a nawet w niektórych przypadkach zagrażających życiu, działań niepożądanych [19, 22]. Do częstych miejscowych działań niepożądanych spowodowanych podawaniem produktu leczniczego drogą infuzji podskórnej należą ból i reakcje odczynowe w miejscu podania infuzji. Infuzja podskórna wymaga zapewnienia ciągłego dostępu do rezerwowej pompy infuzyjnej i zestawów do podskórnej infuzji. Z kolei u pacjentów otrzymujących treprostynil w infuzji dożylniej raportowano zakażenia krwi i posocznice związane ze stosowaniem centralnego cewnika żylnego [21, 71].

Zgodnie z wynikami badania klinicznego, w którym analizowano dane obejmujące 446 pacjentów z USA, Niemiec, Włoch oraz Wielkiej Brytanii, jedynie 4,7% chorych otrzymywało leczenie skojarzone z udziałem dożylniej prostacykliny (mimo, iż 46,2% osób zostało zakwalifikowanych do III lub IV klasy czynnościowej WHO). Autorzy publikacji zwracają uwagę na potrzebę wdrożenia innowacyjnych terapii skojarzonych, z uwagi na rosnące obciążenie związane z PAH ze wzrostem zaawansowania choroby, mimo dostępnych terapii [18]. Zarówno powyższe wyniki, jak i dane z rejestru REVEAL potwierdzają fakt, że terapia z użyciem prostacyklin jest niewystarczająco stosowana, co jest związane nie tylko z formą administracji leków i występowaniem ciężkich działań niepożądanych typowych dla prostacyklin, ale również z pewnych obciążeń systemu zdrowia m.in. zapewnienia ciągłej opieki lekarza lub pielęgniarki w razie potrzeby czy w celach informowania pacjenta, co w wielu regionach nie jest możliwe do zrealizowania. Należy podkreślić, że są pacjenci, którzy nigdy nie będą kandydatami do terapii treprostynilem, iloprostem czy epoprostenolem, z uwagi na pewne przeciwwskazania tj. zaburzenia poznawcze, brak wsparcia i/lub problemy ze zręcznością, dla których wnioskowana terapia byłaby jedyną dostępną i zarazem skuteczną opcją.

W badaniu *Davies 2018*, którego celem była ocena różnego rodzaju wskaźników użyteczności (m.in. VAS, EQ-5D-5L) w zależności od drogi administracji leków u pacjentów z PAH, wykazano iż podawanie leków w postaci infuzji lub drogą wziewną koreluje z mniejszymi wskaźnikami użyteczności niż w przypadku terapii doustnej. Poniżej przedstawiono wpływ drogi podania leków na wskaźniki stanu zdrowia pacjentów [23].

Rysunek 3. Wpływ drogi podania leku na parametry użyteczności [23]



W świetle wyzwań i złożoności ciągłej terapii pozajelitowej spowodowanej krótkim czasem życia stosowanych związków, terapia prostanoidami jest zarezerwowana powszechnie do leczenia najbardziej zaawansowanych postaci PAH [21]. Pacjenci, u których konieczne jest stosowanie terapii pozajelitowej we wlewie ciągłym, często skazani są na wiele wyrzeczeń i ograniczeń, które wpływają negatywnie na ich codzienne aktywności i uniemożliwiają prowadzenie dawnego, „normalnego trybu życia”. Chorzy Ci zmuszeni są do dostosowania się do zupełnie nowej rzeczywistości, w której nadrzędną pozycję zajmuje ciągła aplikacja leku. Ponadto skomplikowane systemy do podawania leku, jak i towarzyszące terapii prostanoidowej ciężkie działania niepożądane często są przyczyną przerywania terapii m.in. wskutek problemów mechanicznych i stanowią poważne ograniczenie jej aplikacji [24, 45].

Wobec powyższych ograniczeń dla terapii prostacyklinami, doustne podanie seleksypagu naśladującego działanie prostacykliny sprzyja utrzymaniu *compliance* przez pacjenta. Jest to istotne w kontekście efektywności danej terapii, która jest tym wyższa, im wyższy *compliance* u pacjentów stosujących leczenie. W przypadku obu alternatywnych opcji terapeutycznych droga administracji leku wpływa negatywnie na zachowanie *compliance*, a więc i pośrednio na skuteczność terapii oraz na profil bezpieczeństwa. Ponadto struktura chemiczna seleksypagu jest odmienna w porównaniu do prostacyklin i ich analogów (nie zawiera typowego dla analogów prostacyklin pierścienia cyklopentanu), dzięki czemu jego farmakokinetyka i farmakologia molekularna jest korzystniejsza niż w przypadku prostacykliny i jej analogów umożliwiając w ten sposób zastosowanie doustnej dawki dwa razy na dobę z wysoką aktywacją docelowego receptora IP bez tachyfilaksji [20]. Tachyfilaksja w przypadku prostacyklin, czyli występowanie szybkiej utraty wrażliwości na lek podczas jego częstego podawania, powoduje konieczność podnoszenia jego dawki w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie, co z kolei wiąże się z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych (zwłaszcza miejscowych i skórnych dla podania podskórnego), a ponad wszystko powoduje wzrost kosztu terapii dla każdego pacjenta. **W próbach klinicznych średnia dawka treprostynilu podawana pacjentom po 12 miesiącach wynosiła 26 ng/kg mc./min, po 24 miesiącach 36 ng/kg mc./min, a po 48 miesiącach 42 ng/kg mc./min [71]. W przypadku seleksypagu indywidualna dobową dawkę podtrzymującą pozostaje bez zmian, a dodatkowo koszt terapii podtrzymującej produktem Upravi® jest taki sam bez względu na wielkość dawki docelowej.**

Dzięki wysokiej selektywnej aktywności dla receptora IP, który jest szybko hydrolizowany do metabolitu ACT-333679, ryzyko wystąpienia żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych w fazie podtrzymującej jest znacznie niższe niż w fazie titracji (mniejsze nasilenie AEs tj. nudności czy wymioty niż w przypadku prostacyklin podawanych pozajelitowo). Odnotowywane AEs związane z zastosowaniem seleksypagu (tj. ból głowy, szczyki, kończyn, nudności, biegunka, zawroty głowy, uderzenia gorąca) miały charakter łagodny do umiarkowanego w 76% przypadków, przy jednoczesnym spadku częstości ich występowania z upływem czasu [21]. Domniemywa się również, że zdarzenia niepożądane tj. ból głowy, szczyki, czy kończyn, są wynikiem szybkiej titracji w górę przy dawkowaniu leku, lecz zgodnie z danymi analizy *post hoc* występowanie ww. AEs maleje z czasem [25, 24]. Istnieją przesłanki, że profil bezpieczeństwa seleksypagu może być nawet lepszy od tego profilu dla treprostynilu podawanego tą samą drogą (doustnie), na podstawie AEs, które wystąpiły u pacjentów badanych w próbach

GRIPHON i FREEDOM C2. Jednak brak jest dowodów bezpośrednio porównujących te dwie opcje terapeutyczne [24].

Pacjenci z PAH, których stan choroby pomimo leczenia z zastosowaniem wcześniejszej terapii nie ulega poprawie (pozostają w III FC-WHO) lub ulega pogorszeniu do III FC-WHO, stanowią szczególną grupę chorych, dla których doustna terapia 3-lekowa SEL+ PDE-5i+ERA byłaby szansą na uzyskanie poprawy i kontroli objawów PAH oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zachorowanie/zgon (M/M), co zostało udowodnione w największym dotychczas badaniu randomizowanym w PAH, do którego włączono 1156 pacjentów (GRIPHON). W badaniu GRIPHON wykazano wyższe ryzyko wystąpienia zgonu w czasie do końca badania u pacjentów, u których odnotowano epizod zachorowania (*M-morbidity*) w porównaniu do tych u których zdarzenie nie wystąpiło w ciągu pierwszych 6 miesięcy, jak i 18 miesięcy od włączenia do badania. Dodatkowo, z uwagi na progresywny charakter choroby opcja ta wpłynęłaby na zmniejszenie kosztów związanych z hospitalizacjami wskutek pogorszenia PAH, a także z zastosowaniem inwazyjnych i kosztownych terapii ostatecznych (tj. transplantacje czy balonowa septostomia przedsionkowa).

Analizując przeżycie pacjentów z PAH w badaniach rejestrowych aktualnie w obserwacji 3-letniej wynosi ono około 85% dla chorych w klasie czynnościowej II, 70% dla chorych w klasie czynnościowej III i 40% dla chorych w klasie czynnościowej IV [26]. W związku z faktem, iż przeżycie pacjentów z PAH znacznie spada w IV FC-WHO, co niesie ze sobą nie tylko konsekwencje obciążające pacjenta ale i ekonomiczne (hospitalizacje, transplantacje itp.), priorytetem powinno być doprowadzenie do poprawy klinicznej i utrzymanie pacjentów w grupie/profilu niskiego ryzyka i niedopuszczenie do dalszego pogorszenia się objawów choroby. Terapia trójlekowa z doustnie podawanym seleksypagiem może sprostać realnym niezaspokojonym potrzebom, jako odpowiednia opcja alternatywna dla pozajelitowej terapii prostacyklinami przynosząc korzyści dla pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej niewymagających bardziej intensywnego leczenia z udziałem epoprostenolu.

Podsumowując, zarówno przytoczone informacje odnośnie farmakoterapii stosowanej w obecnej praktyce klinicznej w Polsce, jak i dane dotyczące niedostatecznego stosowania terapii pozajelitowej prostacyklinami u pacjentów z zaawansowaną postacią PAH, wskazują, że wnioskowana terapia trzylekowa (SEL+PDE-5i+ERA) stanowi obiecującą, ze względu na możliwość odsunięcia w czasie terapii prostacyklinami oraz przyjazną dla pacjenta i wygodną w zastosowaniu opcję terapeutyczną, która nie niesie ryzyka związanego z działaniami niepożądanymi występującymi wskutek podania pozajelitowego prostacyklin, a także może przyczynić się do efektywniejszego *compliance* w porównaniu do prostacyklin stosowanych w formie inhalacji. Rozważając terapię skojarzoną seleksypag + antagonistę receptorów endoteliny + inhibitor fosfodiesterazy typu 5, należy podkreślić także, że jej skuteczność kliniczna została potwierdzona w długoterminowym, randomizowanym, prowadzonym metodą zdarzeniową badaniu klinicznym GRIPHON, podczas gdy obecnie stosowane w warunkach polskich technologie alternatywne nie posiadają równie wiarygodnych dowodów naukowych odnoszących się do efektywności klinicznej. Zarówno w przypadku treprostynilu, jak i iloprostu oraz epoprostenolu skuteczność i bezpieczeństwo tych opcji terapeutycznych nie zostały udowodnione w badaniach długoterminowych. Ponadto nie ma badań randomizowanych z tymi cząsteczkami oceniających istotny z punktu widzenia pacjenta punkt końcowy obejmujący zgony, taki jak złożony punkt końcowy w badaniu GRIPHON dla seleksypagu (zachorowania/zgony, M/M).

Zgodnie z wnioskiem o refundację seleksypag powinien być podawany w skojarzeniu z antagonistą receptorów endoteliny i inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (terapia trójlekowa) czyli lekami, dla których uzyskano wiarygodne dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania w badaniach długoterminowych prowadzonych metodą zdarzeniową. Wnioskowany zakres finansowania wynika z potrzeby zaproponowania leczenia zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi dla pacjentów chorych na PAH, co pozwoliłoby odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów pozostających w III klasie czynnościowej wg WHO pomimo zastosowania już doustnej terapii dwulekowej ERA+PDE-5i. Terapia trójlekowa zgodna z

zaproponowanym schematem pozwoli na kontynuowanie dotychczasowej terapii antagonistą receptorów endoteliny z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz zgodnie z wytycznymi pacjent uzyska dostęp do trzeciej terapii działającej na szlaku prostacykliny – oznacza to intensyfikację leczenia poprzez równoczesne oddziaływanie na trzy szlaki zaangażowane w rozwój i postęp tej ciężkiej choroby jaką jest PAH.

2.10. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)

2.10.1. Ogólne zasady postępowania

Leczenie nadciśnienia płucnego zależne jest od grupy etiopatologicznej PH oraz rokowania. W tętnicznym nadciśnieniu płucnym kluczową rolę odgrywa badanie reaktywności naczyń płucnych – ostra próba hemodynamiczna. U chorych z zachowaną wazoreaktywnością, niezależnie od klasy czynnościowej, można rozpocząć leczenie blokerem kanału wapniowego, a u pozostałych – lekami korygującymi dysfunkcję śródbłonna i działającymi antyproliferacyjnie. Przed podjęciem decyzji o sposobie terapii należy określić klasę czynnościową. W zależności od klasy czynnościowej, do najczęściej stosowanych leków należą:

- antagoniści wapnia;
- inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE-5i);
- stymulatory cykazy guanylowej – riocyguat (Adempas);
- antagoniści receptora dla endoteliny (ERA);
- prostanoidy, a w szczególności prostacykliny (PGI₂);
- agoniści receptora prostacykliny IP – seleksypag [5, 33].

Antagoniści wapnia

Dla grupy chorych z PAH idiopatycznym, dziedzicznym lub wywołanym przez leki, którzy odpowiadają na ostrą próbę reaktywności naczyń zalecane jest podawanie blokerów kanału wapniowego w dużych dawkach, i kontynuowanie u nich takiego leczenia, jeśli pozostają w I lub II klasie WHO oraz gdy doszło do widocznej poprawy hemodynamicznej (prawie normalizacji). Najczęściej stosowanymi CCB są: nifedidyna (120 – 240 mg), diltiazem (240 – 720 mg) i amlodipinę (do 20 mg). Zaleca się rozpoczęcie leczenia od niskiej dawki (np. 30 mg nifedidyny o powolnym uwalnianiu 2 razy/d lub 60 mg diltiazemu 3 razy/d lub 2,5 mg amlodipiny raz dziennie), a następnie dawki się zwiększa do największej dobrze tolerowanej dawki. Nie zaleca się stosowania blokerów kanału wapniowego w dużych dawkach u chorych, u których nie przeprowadzono próby reaktywności naczyń lub którzy nie odpowiadają na te leki, z wyłączeniem sytuacji, gdy przepisuje się je w standardowych dawkach z powodu innych wskazań (np. objawu Raynauda) [6].

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Wśród inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) można wymienić sildenafil, tadalafil oraz wardenafil, których ekspresję obserwuje się w naczyniach płucnych. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) są związane ze szlakiem tlenku azotu (NO). W związku z czym nie stosuje się ich razem z riocyguatem, którego działanie jest również związane z przekaźnictwem tlenku azotu. Zastosowanie leków z grupy PDE-5i prowadzi do znaczącego rozszerzenia naczyń płucnych. Sildenafil podawany w dawce 20 mg trzy razy na dobę poprawia parametry hemodynamiczne jak również czynnościowe. Aktualnie w Polsce z tej grupy leków stosowany jest sildenafil (20 mg trzy razy na dobę) i tadalafil (40 mg raz dziennie) w ramach programu lekowego. Leki te stosuje się w monoterapii lub terapii skojarzonej. Do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących terapii PDE-5i zalicza się ból głowy, zaczerwienie twarzy, objawy żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia widzenia barwnego [5, 33].

Antagoniści receptora endoteliny

Bosentan, ambrisentan jak również macytentan to substancje czynne należące do grupy leków będących antagonistami receptora endoteliny (ERA). Bosentan (BOS) jest nieselektywnym doustnym blokerem receptorów ET_A oraz ET_B i jest najszerzej przebadanym lekiem stosowanym w różnych postaciach PH. Dawkowanie BOS wynosi 125 mg 2 x dziennie. Ambrisentan (AMB), podawany zwykle w dawce 5-10 mg raz dziennie, jest selektywnym blokerem receptora ET_A. Macytentan (MAC) jest silnym, podwójnym antagonistą receptorów endoteliny charakteryzującym się istotnie wyższym powinowactwem do receptorów endoteliny oraz istotnie niższym ryzykiem interakcji z innymi lekami stosowanymi w terapii PAH. Zalecana dawka MAC wynosi 10 mg raz na dobę. Jest on również jedynym lekiem z grupy ERA, posiadającym udowodniony wpływ na redukcję epizodów zachorowania i/lub zgonu u pacjentów leczonych.

Skuteczność leczenia inhibitorami receptora endoteliny wydaje się być dobrze udokumentowana. Do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących leczeniu ERA jest zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, przy czym AMB oraz MAC charakteryzują się istotnie mniejszą hepatotoksycznością [5, 33].

Prostacykliny i analogi prostacyklin

Mechanizmu korzystnego działania prostacyklin pomimo utraty zdolności do rozszerzania naczyń upatruje się w ich antyproliferacyjnym działaniu na śródbłonek tętniczek płucnych. W leczeniu PAH wykorzystuje się następujące prostacykliny/analogi prostacyklin: epoprostenol (EPO), treptostynil (TRE), iloprost (ILO) oraz beraprost (BER), z czego trzy pierwsze stosowane są w Polsce. Epoprostenol (syntetyczna prostacyklina) to pierwszy prostanoid stosowany w terapii idiopatycznego PAH charakteryzujący się szybkim i silnym działaniem. EPO podaje się w ciągłym wlewie ze względu na krótki okres półtrwania. Treptostynil jest syntetycznym analogiem prostacykliny stosowanym w ciągłym wlewie podskórnym (s.c.). Iloprost jest analogiem prostacykliny, który można stosować w formie inhalacji (dostępny w Polsce). Zaletą podawania drogą wziewną jest selektywne rozszerzenie naczyń płucnych w obszarach dobrze wentylowanych i znacznie mniejsze działanie systemowe. Leczeniu prostanoidami najczęściej towarzyszą następujące działania niepożądane: zaczerwienie twarzy, ból głowy, ból żuchwy, biegunka oraz hipotensja [5, 33]. Prostanoidy podawane w ciągłym wlewie dożylnym, zwłaszcza epoprostenol z uwagi na towarzyszące zdarzenia niepożądane są zarezerwowane i raczej stosowane u pacjentów z najcięższymi postaciami PAH (IV FC-WHO) [24].

Seleksypag

Seleksypag jest nowym i jedynym przebadanym klinicznie w długim okresie obserwacji selektywnym agonistą receptora prostacykliny IP, którego zaletą jest naśladowanie działania endogennej prostacykliny przy doustnym podaniu leku. Seleksypag bardzo szybko ulega hydrolizie do aktywnego długożyciowego metabolitu ACT-333679. Pomimo tego podobieństwa działania seleksypagu i jego metabolitu są one odmienne od prostacyklin pod względem chemicznym i farmakologicznym. Jest on wskazany w terapii PAH pacjentów dorosłych w II i III FC-WHO i stosowany w monoterapii lub po dołączeniu do mono- lub duo-terapii ERA i/lub PDE-5i. Dawkowanie rozpoczyna się od dawki początkowej również 200 µg podawana dwa razy na dobę, w odstępie około 12 h. Dawka jest zwiększana w przyrostach o 200 µg podawanych dwa razy na dobę, zwykle w odstępach tygodniowych do maksymalnej dawki 1600 µg dwa razy na dobę. Jeśli dawka nie jest tolerowana, należy ją obniżyć do dawki tolerowanej przez pacjenta [4, 6, 25, 24].

Riocyquat

Działanie riocyquantu jest związane z przekazywaniem tlenu azotu. Bezpośredni stymulator cykazy guanylowej, zarejestrowany przez FDA do stosowania zarówno w grupie 1 PH, jak i – jako pierwszy lek – w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym PH u chorych niekwalifikujących się do endarterektomii płucnej. Dawkę ustala się

indywidualnie w zakresie od 1 do 2,5 mg 3 razy dziennie. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz riocyguat są związane ze szlakiem tlenku azotu (NO). W związku z czym riocyguatu nie stosuje się razem z inhibitorem PDE-5 ze względu na duże ryzyko hipotensji [5, 33].

Postępowanie w przypadku niewystarczającej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia farmakologicznego

U pacjentów, u których pomimo zastosowanego leczenia zachowawczego nie uzyskuje się optymalnych efektów leczenia, można rozważyć przeszczepienie płuc/ płuc lub serca lub zabieg przedsiolkowej septostomii balonowej [5, 33].

Przeszczepienie płuc/płuc lub serca

Wskazaniem do przeszczepienia narządów jest ciągła progresja choroby pomimo stosowanego leczenia zachowawczego, ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Transplantacja powinna dotyczyć jednocześnie obu płuc, ze względu na niekorzystne ryzyko redystrybucji w przepływie krwi do płuca przeszczepionego o znacznie mniejszym oporze naczyniowym w przypadku przeszczepu jednego płuca. Po przeszczepieniu płuc opór naczyniowy płucny biorcy ulega istotnemu i trwałemu zmniejszeniu. Śmiertelność okołooperacyjna określana jest na poziomie 15-30% [5, 33].

Przedsiolkowa septostomia balonowa

Wskazaniem do wykonania zabiegu są objawy ciężkiej niewydolności prawej komory, nawracające omdlenia, hipotensja systemowa oraz postępujące wyniszczenie, które narasta pomimo optymalnego leczenia zachowawczego. Zalecana technika polega na wytworzeniu otworu w przegrodzie międzyprzedsionkowej stopniowaną dylatacją balonową, co zapewnia równoważną poprawę hemodynamiczną i objawową, ale cechuje się mniejszym ryzykiem w porównaniu z oryginalną techniką wycinania otworu lancetem. Przedsiolkowej septostomii balonowej (BAS) nie zaleca się u pacjentów w okresie schyłkowym, z wyjściowym średnim RAP > 20 mmHg i spoczynkowym wysyceniem krwi tętniczej tlenem < 80% przy oddychaniu powietrzem pokojowym.

Doświadczenie wskazuje na korzyść zabiegu u chorych w klasie IV WHO - FC z niewydolnością RV oporną na leczenie zachowawcze lub z ciężkimi omdleniami. Zabieg można też rozważyć u osób oczekujących na leczenie przeszczepem lub gdy leczenie zachowawcze nie jest dostępne. Przedsiolkową septostomię balonową należy uznać za zabieg paliatywny lub pomostowy, który powinien być wykonywany tylko w ośrodkach mających doświadczenie z tą metodą [5, 33].

2.10.2. Polska praktyka kliniczna

Aktualnie leczenie PAH swoistymi lekami antyproliferacyjnymi u dorosłych realizowane jest w 23 ośrodkach na terenie Polski [8, 10]. Pacjenci z PAH powinni być leczeni w ośrodkach referencyjnych z odpowiednią wiedzą, doświadczeniem i zapleczem sprzętowym do diagnostyki i leczenia chorych (wg opinii ekspertów ECS są to ośrodki prowadzące co najmniej 50 pacjentów z PAH lub CTEPH, które miesięcznie przyjmują co najmniej 2 nowo zdiagnozowanych chorych z udokumentowanym PAH lub CTEPH).

Zwykle leczenie rozpoczyna się od monoterapii. Po kilku tygodniach lub miesiącach ponowna ocena pacjenta w celu wykazania osiągnięcia, bądź nieokreślonych celów terapeutycznych jest podstawą do odpowiednio utrzymania tego leczenia lub podjęcia decyzji dołączenia kolejnego leku, przy braku przeciwwskazań (leczenie skojarzone). W przypadku PAH dołączanie kolejnego leku powinno się odbywać odpowiednio wcześniej, gdy cele terapeutyczne nie są osiągnięte, a nie dopiero gdy zaobserwuje się postęp choroby [8].

Refundowane w Polsce produkty lecznicze zawierające substancje czynne stosowane w leczeniu PAH u pacjentów dorosłych, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [74] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Produkty refundowane w leczeniu PAH

Substancja czynna	Produkt leczniczy
bosentan	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg Bopaho, tabl. powł., 125 mg Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg Bosentan Sandoz GmbH, tabl. powł., 125 mg
macytentan	Opsumit, tabl. powł., 10 mg
sildenafil	Granpidam, tabl. powł., 20 mg Remidia, tabl. powł., 20 mg Revatio, tabl. powł., 20 mg Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml Sildenafil Zentiva, tabl. powł., 20 mg
epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg
iloprost	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml
treprostynil	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml
riociguat	Adempas, tabl. powł., 0,5 mg Adempas, tabl. powł., 1 mg Adempas, tabl. powł., 1,5 mg Adempas, tabl. powł., 2 mg Adempas, tabl. powł., 2,5 mg

Leczenie PAH w Polsce swoją farmakoterapią (z wyłączeniem antagonistów wapnia) odbywa się w ramach programu lekowego:

- Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) – B.31.

Refundowane są wyłącznie leki oraz schematy terapeutyczne uwzględnione w programie lekowym i pozostające w zgodzie z kryteriami włączenia i wyłączenia z tego programu.

Poniżej przedstawiono dopuszczone zgodnie z zapisami programu lekowego schematy terapeutyczne dla pacjentów zdiagnozowanych w grupie niskiego lub umiarkowanego ryzyka, w podziale na pierwszą i kolejne linie leczenia (stosowane w przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej lub progresji choroby). Dodatkowo, w uzupełnieniu obrazu praktyki klinicznej w leczeniu PAH w Polsce zaprezentowano również schematy dopuszczone dla pacjentów w grupie wysokiego ryzyka (FC IV-WHO).

Tabela 11. Polska praktyka kliniczna w leczeniu PAH na podstawie programu lekowego B.31.

Klasa czynnościowa	I linia leczenia	II i kolejne linie leczenia
Grupa niskiego lub umiarkowanego ryzyka		
FC II WHO	Sildenafil	bosentan iloprost iloprost+sildenafil treprostynil bosentan+sildenafil treprostynil+sildenafil riociguat
FC III WHO	sildenafil bosentan	bosentan iloprost iloprost+sildenafil treprostynil bosentan+sildenafil treprostynil+sildenafil epoprostenol epoprostenol+sildenafil macytentan+sildenafil riociguat riociguat+bosentan iloprost+bosentan+sildenafil treprostynil+bosentan+sildenafil
Grupa wysokiego ryzyka		
FC IV WHO	epoprostenol epoprostenol+sildenafil iloprost+sildenafil bosentan+sildenafil treprostynil+sildenafil macytentan+sildenafil	bosentan iloprost iloprost+sildenafil treprostynil bosentan+sildenafil treprostynil+sildenafil epoprostenol epoprostenol+sildenafil macytentan+sildenafil epoprostenol+bosentan+sildenafil epoprostenol+macytentan+sildenafil

Docelowa populacja wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu Uptravi® obejmuje dorosłych pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Nadrzędnym celem terapeutycznym wśród pacjentów chorujących na postępującą i obciążoną ryzykiem przedwczesnego zgonu chorobę, jaką jest PAH, powinno być zgodnie z Wytycznymi klinicznymi osiągnięcie/utrzymanie profilu niskiego ryzyka pogorszenia klinicznego lub zgon, monitorowanego w oparciu o kompleksową ocenę wielu istotnych parametrów tj. ocena kliniczna, próba wysiłkowa, markery biochemiczne, badania echokardiograficzne i hemodynamiczne. W przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie powinno się wdrożyć terapię sekwencyjną 2- lub 3-lekową [6].

2.10.3. Wytyczne postępowania klinicznego

Wytyczne praktyki klinicznej oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych, mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub opinie ekspertów medycznych w danej dziedzinie i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym

problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w tych krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały.

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnaleziono 4 wytyczne kliniczne, z czego najbardziej aktualne rekomendacje dotyczące postępowania farmakologicznego w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (ESC/ERS 2015) zostały opisane poniżej. Wcześniejsze wytyczne *Galie 2013* [40] wprowadziły rekomendacje dla dwóch nowych cząsteczek: macytentanu oraz riociguatu, produkt leczniczy sitaksentan (wycofany z obrotu przez firmę Pfizer) został usunięty z wytycznych. Natomiast odnalezione wytyczne ACCF/AHA z 2009 roku [41] proponują zbieżny z aktualnymi wytycznymi ESC algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Zalecenia ogólne *American College of Chest Physicians* (ACCP) z 2014 roku względem postępowania w leczeniu PAH nie różnią się w znacznym stopniu od wytycznych ESC/ERS z 2015 roku [39]. Ponadto w USA bazuje się przede wszystkim na wytycznych ESC/ERS.

Dodatkowo, odnaleziono dokument opublikowany w 10/2018, będący podsumowaniem spotkania członków niemieckich towarzystw naukowych w Kolonii, które miało miejsce w 2016 r. Celem *Cologne Consensus Conference* było zdefiniowanie rekomendacji dot. postępowania z pacjentami chorymi na PAH [42, 43].

Zidentyfikowano również dokumenty ERS dotyczące diagnozy nadciśnienia płucnego [87] oraz stratyfikacji ryzyka i leczenia PAH [88]. Opierają się one na wytycznych ESC/ERS 2015.

Wytyczne ESC/ERS 2015 [6]

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi grupy roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) [6] w momencie rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego należy zadbać, aby dalsze prowadzenie chorego obejmowało wdrożenie zaleceń ogólnych, leczenia uzupełniającego i skierowanie do ośrodka eksperckiego.

Wśród ogólnych zasad leczenia PAH wymieniono: unikanie ciąży, szczepienie przeciwko grypie i pneumokokom oraz wsparcie psychospołeczne [I/poziom wiarygodności C]. Należy rozważyć również nadzorowany trening fizyczny u chorych z PAH i z pogorszeniem wydolności fizycznej, leczonych farmakologicznie [IIa/poziom wiarygodności B], dawanie tlenu w trakcie lotu samolotem chorym w III i IV klasie czynnościowej WHO i chorym ze stale utrzymującym się ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej (PaO_2) <8 kPa (60 mm Hg) [IIa/poziom wiarygodności C], w przypadku operacji planowych - preferowanie znieczulenia zewnątrzoponowego zamiast ogólnego, jeśli tylko możliwe [IIa/poziom wiarygodności C]. Nie zaleca się podejmowania przez chorych z PAH nadmiernie intensywnej aktywności fizycznej, powodującej niepokojące objawy [III/poziom wiarygodności C].

Według wytycznych zalecane jest dokonywanie regularnej, kompleksowej oceny w celu stratyfikacji pacjentów według kategorii ryzyka, odzwierciedlających niskie, pośrednie i wysokie ryzyko zgonu w ciągu jednego roku. Wieloczynnikowa ocena ryzyka jest zasadniczą częścią procesu leczenia, a wdrożenie tego narzędzia jest zalecane w przypadku oceny wstępnej pacjenta w celu zapewnienia zindywidualizowanej strategii leczenia dla każdego pacjenta z PAH, a następnie monitorowania odpowiedzi pacjentów na stosowaną terapię.

Terapia wspomagająca

W ramach terapii wspomagającej zaleca się stosowanie diuretyków u pacjentów z PAH i z objawami prawokomorowej niewydolności serca oraz zatrzymywania wody w ustroju, a także stosowanie ciągłej, długoterminowej tlenoterapii u chorych z PAH i ze stale utrzymującym się PaO_2 <8 kPa (60 mm Hg) [I/poziom wiarygodności C]. Można również rozważyć doustne leczenie przeciwkrzepliwe u chorych z PAH idiopatycznym,

dziedzicznym lub spowodowanym użyciem leków zmniejszających łaknienie oraz korekcję niedokrwistości i/lub gospodarki żelazowej u chorych z PAH [IIb/poziom wiarygodności C]. Natomiast nie jest zalecane stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny antagonistów receptora angiotensynowego, β-blokerów ani iwabradyny u chorych z PAH, o ile leki te nie są wskazane z powodu chorób współistniejących (tj. wysokiego ciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej lub niewydolności lewokomorowej) [III/poziom wiarygodności C].

Swoista farmakoterapia

Dla grupy chorych z PAH idiopatycznym, dziedzicznym lub wywołanym przez leki, którzy odpowiadają na ostrą próbę reaktywności naczyń zalecane jest podawanie blokerów kanału wapniowego w dużych dawkach, i kontynuowanie u nich takiego leczenia, jeśli pozostają w I lub II klasie WHO oraz gdy doszło do widocznej poprawy hemodynamicznej (prawie normalizacji) [I/poziom wiarygodności C]. Ponadto, konieczne jest ścisłe monitorowanie z pełną oceną po 3-4 miesiącach leczenia (z RHC włącznie) u chorych z PAH idiopatycznym, dziedzicznym lub wywołanym przez leki oraz leczonych blokerami kanału wapniowego w dużych dawkach [I/poziom wiarygodności C]. Również u pacjentów z PAH w III lub IV klasie WHO lub u chorych bez poprawy hemodynamicznej (bliskiej normalizacji) po zastosowaniu blokerów kanału wapniowego w dużych dawkach zaleca się rozpoczęcie leczenia swoistego [I/poziom wiarygodności C]. Natomiast nie zaleca się stosowania blokerów kanału wapniowego w dużych dawkach u chorych, u których nie przeprowadzono próby reaktywności naczyń lub którzy nie odpowiadają na te leki, z wyłączeniem sytuacji, gdy przepisuje się je w standardowych dawkach z powodu innych wskazań (np. objawu Raynauda) [III/poziom wiarygodności C].

Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków stosowanych w monoterapii PAH w zależności od klasy czynnościowej wg WHO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków stosowanych w monoterapii PAH w zależności od klasy czynnościowej wg WHO [6]

Metoda leczenia	Klasa zaleceń/Poziom wiarygodności		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
Antagoniści wapnia	I/C*	I/C*	-
Antagoniści receptora endoteliny	ambrisentan	I/A	IIb/C
	bosentan	I/A	IIb/C
	macitentan [^]	I/B	IIb/C
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	sildenafil	I/A	IIb/C
	tadalafil	I/B	IIb/C
	wardenafil ^{&}	IIb/B	IIb/C
Stymulatory cykazy guanylowej	riociguat	I/B	IIb/C
Prostanoidy	epoprostenol dożylny [^]	-	I/A
	iloprost wziewny	-	I/B
	iloprost dożylny ^{&}	-	IIa/C
	treprostynil podskórny	-	I/B
	treprostynil wziewny ^{&}	-	I/B
	treprostynil dożylny [^]	-	IIa/C
	treprostynil doustny ^{&}	-	IIb/B
	beraprost ^{&}	-	IIb/B
Agoniści receptora IP	seleksypag (doustnie) ^{&}	I/B	-

*Jedynie u chorych z dodatnim testem reaktywności naczyń płucnych=klasa I dla idiopatycznego PAH, dziedzicznego PAH i PAH wywołanego lekami; klasa IIa dla PAH w przebiegu innych chorób; [^]Czas do pogorszenia klinicznego jako pierwotny punkt końcowy w RCT lub leki, które

zmniejszały śmiertelność całkowitą #U pacjentów, którzy nie tolerują podawania podskórnego; &Ten lek nie jest zatwierdzony przez EMA w chwili publikacji tego dokumentu. EMA – European Medicines Agency; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; RCT – kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; WHO-FC – klasa czynnościowa wg WHO

Leczenie skojarzone

Leczenie skojarzone, z zastosowaniem jednocześnie dwóch lub więcej klas leków, stało się standardem postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Terapia łączona stanowi atrakcyjną opcję również w leczeniu PAH, ponieważ terapię można skierować na trzy oddzielne szlaki: prostacyklinowy (prostanoidy), endotelinowy (ERA) i NO (inhibitory PDE-5 i sGCs), które są zaangażowane w postęp choroby. Leczenie skojarzone może być stosowane sekwencyjnie lub od samego początku terapii. Sekwencyjne leczenie skojarzone jest najczęściej wykorzystywaną strategią zarówno w RCT, jak i w praktyce klinicznej: do monoterapii jest dodawany drugi lek, a potem trzeci w przypadku niewystarczających efektów klinicznych lub w przypadku pogorszenia. Zalecenia i dowody dotyczące stosowania konkretnych leków w początkowej terapii skojarzonej oraz w sekwencyjnej terapii skojarzonego leczenia PAH w zależności od klasy czynnościowej WHO-FC ujęto odpowiednio w tabelach (Tabela 13 i Tabela 14).

Tabela 13. Zalecenia dotyczące skuteczności początkowej terapii łączonej w leczeniu PAH w zależności od klasy czynnościowej WHO. Kolejność według skuteczności [6]

Metoda leczenia	Klasa zaleceń/Poziom wiarygodności		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
AMB + tadalafil*	I/B	I/B	IIb/C
Inne ERA + PDE-5i	IIa/C	IIa/C	IIb/C
BOS + SIL + EPO i.v.	-	IIa/C	IIa/C
BOS + EPO i.v.	-	IIa/C	IIa/C
Inne ERA lub PDE-5i + TRE s.c.	-	IIb/C	IIb/C
Inne ERA lub PDE-5i + inne analogi prostacyklin i.v.	-	IIb/C	IIb/C

* Czas do pogorszenia klinicznego jako pierwotny punkt końcowy w RCT lub leki, które zmniejszały śmiertelność całkowitą (zdefiniowane prospektywnie); ERA – antagoniści receptorów endoteliny; i.v. – dożylnie; PDE-5i – inhibitory fosfodiesterazy typu 5; RCT – kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; s.c. – podskórnie; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

Tabela 14. Zalecenia dotyczące skuteczności sekwencyjnej terapii łączonej w leczeniu PAH w zależności od klasy czynnościowej wg WHO. Kolejność według skuteczności i porządku alfabetycznego [6]

Metoda leczenia	Klasa zaleceń/Poziom wiarygodności		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
MAC +SIL*	I/B	I/B	IIa/C
riociguat +BOS	I/B	I/B	IIa/C
Seleksypag[^] + ERA i/lub PDE-5i*	I/B	I/B	IIa/C
SIL+EPO	-	I/B	IIa/B
TRE wziewny +SIL lub BOS	IIa/B	IIa/B	IIa/C
ILO wziewny +BOS	IIb/B	IIb/B	IIb/C
tadalafil +BOS	IIa/C	IIa/C	IIa/C
AMB +SIL	IIb/C	IIb/C	IIb/C
BOS +EPO	-	IIb/C	IIb/C
BOS + SIL	IIb/C	IIb/C	IIb/C
SIL + BOS	IIb/C	IIb/C	IIb/C
Inne podwójne kombinacje lekowe	IIb/C	IIb/C	IIb/C
Inne potrójne kombinacje lekowe	IIb/C	IIb/C	IIb/C
riociguat +SIL lub inny PDE-5i	III/B	III/B	III/B

*Czas do pogorszenia klinicznego jako pierwotny punkt końcowy w RCT lub leki, które zmniejszały śmiertelność całkowitą (zdefiniowane prospektywnie); [^]Ten lek nie jest zatwierdzony przez EMA w chwili publikacji dokumentu ESC 2015.

EMA – European Medicines Agency; ERA – leki blokujące receptor endoteliny; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PDE-5i – inhibitory fosfodiesterazy typu 5; RCT – kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

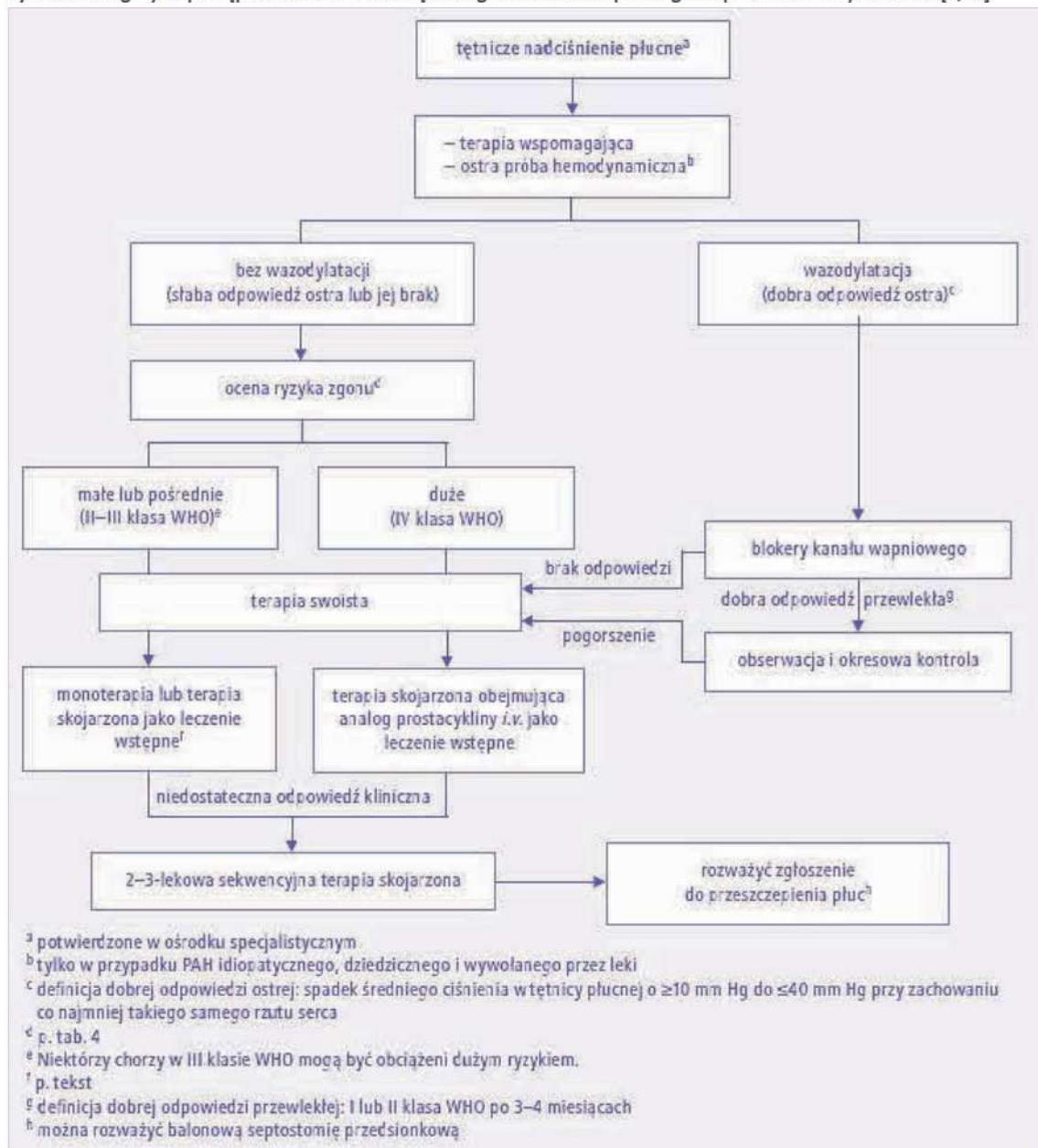
Wytyczne praktyki klinicznej tworząc rekomendację wzięły pod uwagę wyniki metaanalizy 6 RCT opartych na terapii skojarzonej, obejmującą łącznie 858 pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną. Leczenie skojarzone zmniejsza ryzyko pogorszenia stanu klinicznego RR: 0,48 (95% CI: 0,26; 0,91), a także istotnie zwiększa 6MWT o 22 metry oraz zmniejsza średnie PAP, RAP i PVR. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. Zmniejszenie śmiertelności całkowitej nie było istotne statystycznie. Jednak śmiertelność w RCT u chorych z PAH przyjmujących leki jest stosunkowo niska i aby osiągnąć istotność statystyczną, wielkość próby musiałaby obejmować kilka tysięcy pacjentów [6,34]. Badanie pilotażowe u 19 pacjentów w III i IV klasie WHO-FC z zastosowaniem od początku potrójnej kombinacji lekowej wskazuje na wstępne korzyści długoterminowe takiego postępowania u pacjentów z ciężką postacią PAH [6,35]. Inne badanie pilotażowe RCT u chorych z PAH leczonych wcześniej ERA i/lub PDE-5i, seleksypag w terapii dwu i trójlekowej zmniejszył PVR po 17 tygodniach stosowania [36]. Natomiast w badaniu III fazy RCT obejmującej 1156 pacjentów z PAH SEL w monoterapii, terapii dwu i trójlekowej (z ERA i/lub PDE-5i) obniżał istotnie o 39% złożony punkt końcowy obejmujący zachorowania i zgony [37].

Leczenie inwazyjne

W wytycznych zaleca się hospitalizację na oddziale intensywnej opieki medycznej chorych z PH w IV klasie WHO i z tachykardią (>110/min), hipotensją (ciśnienie tętnicze skurczowe <90 mm Hg), skąpomoczem i zwiększającym się stężeniem mleczanów w wyniku chorób współistniejących lub bez związku z nimi [I/poziom wiarygodności C]. Natomiast pacjentom w III-IV klasie według WHO zalecane jest wspomaganie inotropowe w razie hipotensji [I/poziom wiarygodności C], niezwłoczne przeszczepienie płuc po stwierdzeniu nieadekwatnej odpowiedzi klinicznej na maksymalną farmakoterapię [I/poziom wiarygodności C] lub balonowej septostomii przedsionkowej, w przypadku niepowodzenia maksymalnej farmakoterapii [IIb/poziom wiarygodności C].

Szczegółowy algorytm postępowania przedstawia schemat poniżej.

Rysunek 4. Algorytm postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie ESC/ERS 2015 [6,33].



2.10.4. Stratyfikacja poziomów ryzyka w PAH

W ramach analizy wytycznych praktyki klinicznej, kluczowa jest **stratyfikacja poziomów ryzyka w PAH**, zamieszczona w wytycznych ESC/ERS 2015. U chorych z PAH zaleca się osiągnięcie/utrzymanie profilu niskiego ryzyka zgonu w ciągu jednego roku - wówczas uznaje się, że zastosowane leczenie jest skuteczne. Wymagana jest ocena kompleksowa pacjenta z PAH (włączając ocenę kliniczną, próbę wysiłkową, markery biochemiczne, badania echokardiograficzne i hemodynamiczne), ponieważ nie ma jednej zmiennej, która dostarcza wystarczających informacji diagnostycznych i prognostycznych. Szansa na osiągnięcie/utrzymanie profilu niskiego ryzyka zgonu w ciągu jednego roku jest tym większa, im więcej tzw. celów terapeutycznych osiąga

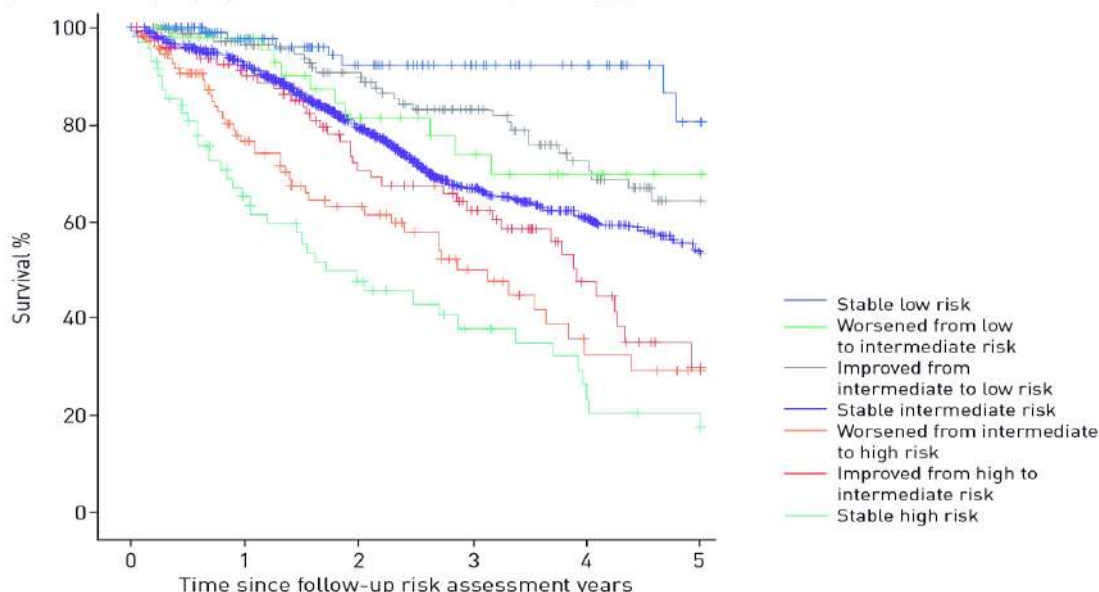
pacjent w czasie terapii. Osiągnięcie/utrzymanie profilu umiarkowanego ryzyka powinno być uznane jako niewystarczająca odpowiedź na leczenie u większości chorych z PAH.

Tabela 15. Stratyfikacja ryzyka w PAH [6]

Czynniki prognostyczne (szacowana śmiertelność roczna)	Niskie ryzyko <5%	Pośrednie ryzyko 5-10%	Wysokie ryzyko >10%
Kliniczne objawy niewydolności prawej komory serca	Brak	Brak	Obecne
Progresja objawów	Brak	Powolna	Gwałtowna
Omdlenia	Brak	Sporadyczne	Powtarzające się
Klasa czynnościowa wg WHO	I, II	III	IV
Wynik 6MWD	>440 m	165-440 m	<165 m
EKG wysiłkowe	Szczyt VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% oczek.) VE/VCO ₂ <36	Szczyt VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65% oczek.) VE/VCO ₂ 36-44,9	Szczyt VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% oczek.) VE/VCO ₂ ≥45
Poziom NT-proBNP	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Obrazowanie	Obszar prawego przedsionka <18 cm ² Brak wysięku osierdziowego	Obszar prawego przedsionka 18-26 cm ² Brak lub minimalny wysięk osierdziowy	Obszar prawego przedsionka >26 cm ² Wysięk osierdziowy
Parametry hemodynamiczne	RAP <8 mmHg CI ≥2,5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8-14 mmHg CI 2-2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	RAP >14 mmHg CI <2 l/min/m ² SvO ₂ <60%

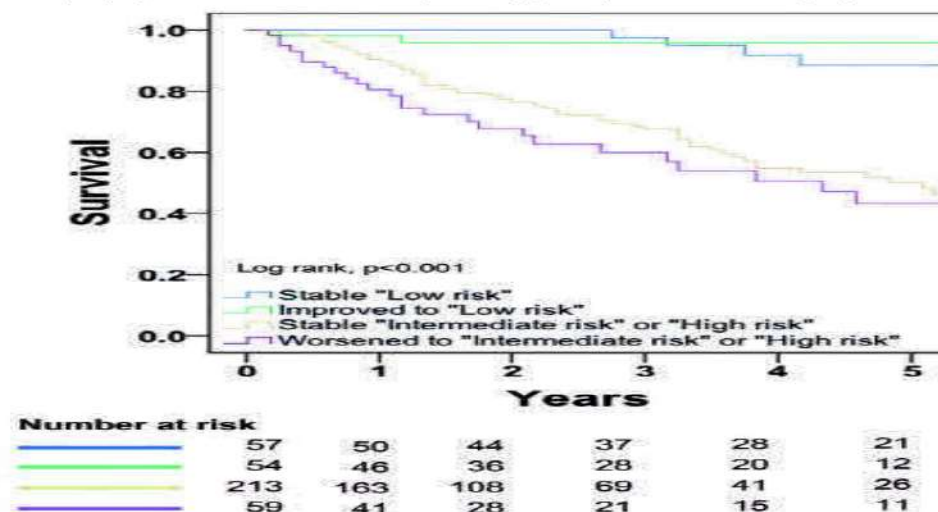
Na podstawie danych odnotowanych w rejestrze COMPERA przeżycie pacjentów w PAH zależy w dużym stopniu od stanu klinicznego - w szczególności od kategorii ryzyka pacjenta [89]. Wśród 1588 pacjentów z PAH przeżycie 1-,3- i 5-letnie wynosiło odpowiednio 97%, 84% i 76% dla pacjentów z kategorii niskiego ryzyka; 90%, 68% i 52% dla pacjentów z kategorii średniego ryzyka oraz 79%, 53% i 32% dla pacjentów będących w kategorii wysokiego ryzyka. Ponadto u pacjentów, u których nastąpiła poprawa z kategorii wysokiego ryzyka do niskiego ryzyka odnotowano dłuższe przeżycie w porównaniu z pacjentami, u których nastąpiło pogorszenie do wyższej kategorii ryzyka [89].

Rysunek 5. Przeżycie pacjentów z PAH w zależności od poziomu ryzyka



Podobne zależności zaobserwowano na podstawie przeprowadzonej analizy danych w szwedzkim rejestrze PAH [90]. Wśród 530 pacjentów z PAH, 1-, 3- i 5-letnie przeżycie wynosiło odpowiednio 99%, 95% i 85% dla pacjentów z kategorii niskiego ryzyka; 83%, 67% i 52% dla pacjentów z grupy średniego ryzyka oraz 74%, 51% i 35% dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Jak zaobserwowano w badaniu COMPERA, również pacjenci ze szwedzkiego rejestru PAH, u których nastąpiła poprawa z kategorii wysokiego ryzyka do kategorii niskiego ryzyka przeżyli dłużej niż pacjenci, u których nastąpiło pogorszenie do wyższej kategorii ryzyka [90].

Rysunek 6. Przeżycie pacjentów z PAH w zależności od poziomu ryzyka na podstawie szwedzkiego rejestru PAH



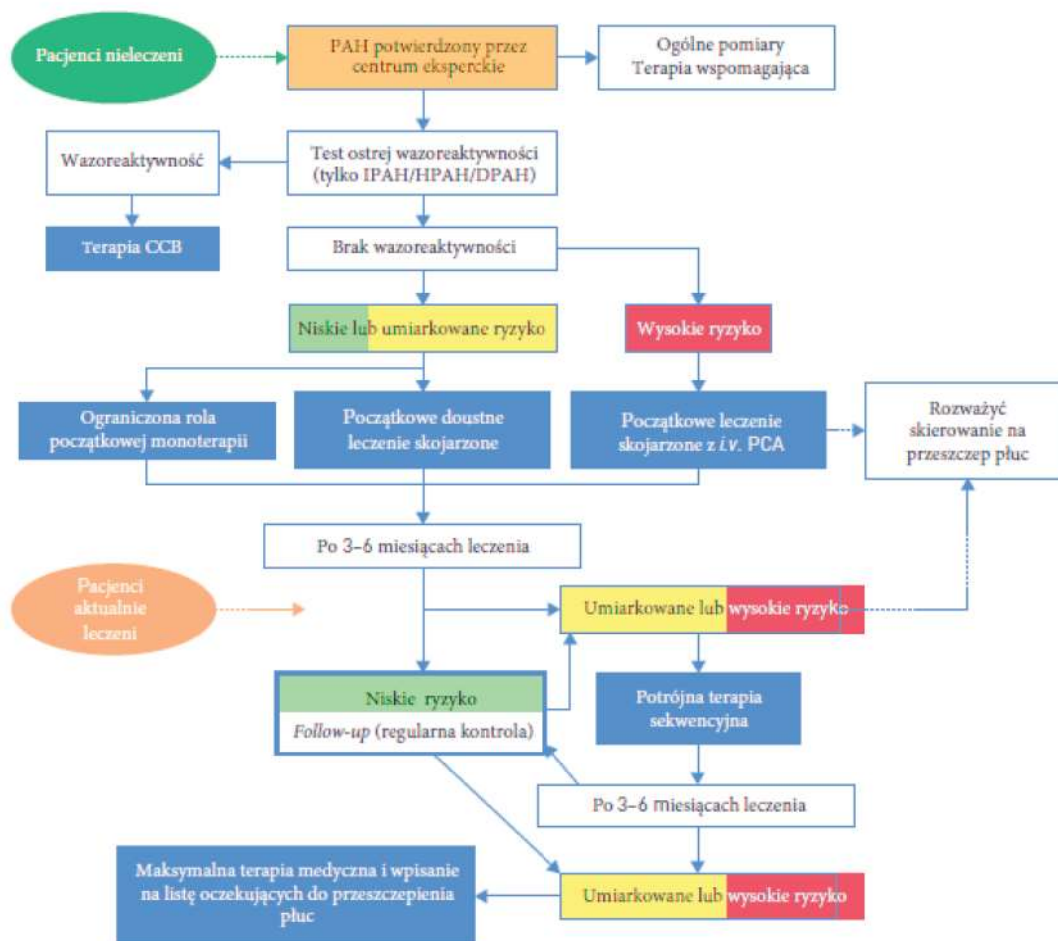
Wzrost liczby kryteriów niskiego ryzyka względem wartości początkowych w trakcie trwania obserwacji również przyniósł lepsze wyniki leczenia w porównaniu z niezmiennym poziomem kilku kryteriów niskiego ryzyka na podstawie rejestru francuskiego REVEAL [91].

Niezaspokojoną potrzebą wśród pacjentów chorujących na postępującą i obciążoną ryzykiem przedwczesnego zgonu, chorobę jaką jest PAH, jest dostęp do skutecznej doustnej terapii trójlekowej, która umożliwiłaby osiągnięcie/utrzymanie wyznaczonych przez wytyczenie celów, przy jednoznacznie dobrym profilu bezpieczeństwa [6]. Poniżej przedstawiono zaktualizowany algorytm postępowania u pacjentów ze zdiagnozowanym PAH z uwzględnieniem proponowanych zmian w metodzie stratyfikacji ryzyka prezentowany podczas sesji grupy roboczej do spraw stratyfikacji ryzyka [88].

Według wytycznych ESC/ERS 2015 zalecane jest dokonywanie regularnej, kompleksowej oceny w celu stratyfikacji pacjentów według kategorii ryzyka, odzwierciedlających niskie, pośrednie i wysokie ryzyko zgonu w ciągu jednego roku. Wieloczynnikowa ocena ryzyka jest zasadniczą częścią procesu leczenia, a wdrożenie tego narzędzia jest zalecane w przypadku oceny wstępnej pacjenta w celu zapewnienia zindywidualizowanej strategii leczenia dla każdego pacjenta z PAH, a następnie monitorowania odpowiedzi pacjentów na stosowaną terapię [6].

Stratyfikacja ryzyka u pacjentów z PAH jest rekomendowana również przez ekspertów obradujących w ramach *Cologne Consensus Conference*. Jak podkreślają autorzy konsensusu, ocena ryzyka u każdego pacjenta powinna mieć miejsce na początku procesu terapeutycznego i być kontynuowana przez cały okres leczenia. Wybór strategii leczenia powinien opierać się na ocenie ryzyka zaproponowanej w wytycznych ESC/ERS 2015. U pacjentów z niskim lub pośrednim ryzykiem należy stosować doustne leczenie skojarzone z antagonistami receptora endoteliny i inhibitorami fosfodiesterazy-5 lub rozpuszczalnymi stymulatorami cyklicznej guanylanowej. U pacjentów z wysokim ryzykiem należy rozważyć potrójne leczenie skojarzone, w tym podskórne lub dożylnie analogi prostacyklin [42, 43].

Rysunek 7. Zaktualizowany algorytm postępowania w PAH [88]



3. PRODUKT LECZNICZY, INFORMACJE O REJESTRACJI

Seleksypag (Upravi®), tabletki powlekane 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600 µg, zarejestrowany jest do długotrwałego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II- III według klasyfikacji WHO (II-III FC-WHO):

- w terapii skojarzonej u pacjentów, u których występują objawy niepoddające się leczeniu antagonistami receptorów endoteliny (ERA) i (lub) inhibitorami fosfodiestrazy typu 5 (PDE-5i); lub
- w monoterapii u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania u nich tych leków [4].

Wykazano skuteczność w populacji z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, w tym tętnicznym nadciśnieniem płucnym idiopatycznym i dziedzicznym, tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej oraz tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca.

Oceniana technologia medyczna – seleksypag dotyczy terapii trzylekowej w połączeniu z PDE-5i oraz ERA, celem jej stosowania u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) w III FC-WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Seleksypag powinien być dołączany do skojarzonej terapii sildenafilem i bosentanem. Możliwe jest dodanie seleksypagu do skojarzonej terapii sildenafilem i macytentanem jeśli macytentan włączono zamiast bosentanu z powodu wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub ALAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy), które ustąpiło po jego odstawieniu oraz w przypadku, gdy leczenie w schemacie seleksypag + sildenafil + bosentan było nieskuteczne.

Leczenie seleksypagiem ma być realizowane w ramach programu lekowego. **Należy podkreślić, że seleksypag jest pierwszym lekiem zarejestrowanym do stosowania w terapii trójlekowej w PAH.**

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Upravi® (seleksypag) [4]. Charakterystyki leków stosowanych w terapii skojarzonej z seleksypagiem: sildenafil (Revatio®), bosentan (Bopaho®) i macytentan (Opsumit®) przedstawiono w Załączniku 9.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Upravi® (selekPAHsypag) [4]. Charakterystyki leków stosowanych w terapii skojarzonej z seleksypagiem: sildenafil (Revatio®), bosentan (Bopaho®) i macytentan (Opsumit®) przedstawiono w Załączniku 9.

Tabela 16. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Upravi® (seleksypag) [4]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Upravi®
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana
Skład jakościowy i ilościowy	<u>Upravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane</u> Jedna tabletka powlekana zawiera 200 mikrogramów seleksypagu. <u>Upravi 400 mikrogramów, tabletki powlekane</u>

Informacje	Dane
	<p>Jedna tabletkę powlekana zawiera 400 mikrogramów seleksypagu. <u>Uptravi 600 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Jedna tabletkę powlekana zawiera 600 mikrogramów seleksypagu. <u>Uptravi 800 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Jedna tabletkę powlekana zawiera 800 mikrogramów seleksypagu. <u>Uptravi 1000 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Jedna tabletkę powlekana zawiera 1000 mikrogramów seleksypagu. <u>Uptravi 1200 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Jedna tabletkę powlekana zawiera 1200 mikrogramów seleksypagu. <u>Uptravi 1400 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Jedna tabletkę powlekana zawiera 1400 mikrogramów seleksypagu. <u>Uptravi 1600 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Jedna tabletkę powlekana zawiera 1600 mikrogramów seleksypagu</p>
Wygląd produktu leczniczego	<p><u>Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Okrągłe, jasnożółte tabletki powlekane z wytłoczonym na jednej stronie numerem „2”</p> <p><u>Uptravi 400 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Okrągłe, czerwone tabletki powlekane z wytłoczonym na jednej stronie numerem „4”</p> <p><u>Uptravi 600 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Okrągłe, jasnofioletowe tabletki powlekane z wytłoczonym na jednej stronie numerem „6”</p> <p><u>Uptravi 800 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Okrągłe, zielone tabletki powlekane z wytłoczonym na jednej stronie numerem „8”</p> <p><u>Uptravi 1000 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Okrągłe, pomarańczowe tabletki powlekane z wytłoczonym na jednej stronie nr „10”</p> <p><u>Uptravi 1200 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Okrągłe, ciemnofioletowe tabletki powlekane z wytłoczonym na jednej stronie nr „12”</p> <p><u>Uptravi 1400 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Okrągłe, ciemnożółte tabletki powlekane z wytłoczonym na jednej stronie numerem „14”</p> <p><u>Uptravi 1600 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Okrągłe, brązowe tabletki powlekane z wytłoczonym na jednej stronie numerem „16”</p>
Rodzaj i zawartość opakowania	<p>Blistery Poliamid/Aluminium/HDPE/ polietylen (PE) zawierający środek osuszający/HDPE uszczelniony folią aluminiową.</p> <p><u>Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane</u></p> <p>Pudełka zawierające 10 lub 60 tabletek powlekanych lub 140 tabletek powlekanych (pakiet dobierania dawki).</p> <p>Tabletki powlekane Uptravi 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1000 µg, 1200 µg, 1400 µg i 1600 µg</p> <p>Pudełka zawierające 60 tabletek powlekanych.</p>
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/15/1083/001</p> <p>EU/1/15/1083/002</p> <p>EU/1/15/1083/003</p> <p>EU/1/15/1083/004</p> <p>EU/1/15/1083/005</p> <p>EU/1/15/1083/006</p> <p>EU/1/15/1083/007</p> <p>EU/1/15/1083/008</p> <p>EU/1/15/1083/009</p> <p>EU/1/15/1083/010</p>
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	12 maja 2016 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu	Styczeń 2017
Podmiot odpowiedzialny	Actelion Registration Ltd

21 grudnia 2015 roku seleksypag (produkt leczniczy Uptravi®) został jako pierwszy nie-prostanoidowy agonista receptora IP dopuszczony do obrotu w leczeniu PAH (grupa 1 wg WHO) w II-III FC w USA [24]. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji ds. Leków, mając na uwadze, iż obecnie

dostępne opcje leczenia dla pacjentów z PAH są bardzo ograniczone, w związku z czym istnieje duże zapotrzebowanie medyczne na takie leczenie, uznał że korzyści płynące ze stosowania seleksypagu przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE [44]. W Polsce produkt leczniczy Uptravi® został dopuszczony do obrotu 12 maja 2016 roku (autoryzacja centralna). Podmiotem odpowiedzialnym za dopuszczenie do obrotu jest firma *Actelion Registration Ltd* [4].

3.1. Substancja czynna i mechanizm działania [4]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny.

Kod ATC: B01AC27.

Mechanizm działania

Seleksypag jest selektywnym agonistą receptorów IP różniącym się chemicznie i farmakologicznie od prostacykliny i jej analogów, choć wykazującym podobne działanie do endogennej prostacykliny. Seleksypag jest hydrolizowany przez CES1 przekształcając się do swojego czynnego metabolitu, który działa około 37-krotnie silniej niż seleksypag. Seleksypag i jego czynny metabolit są agonistami o wysokim powinowactwie i dużej wybiórczości do receptora IP, w porównaniu do innych receptorów prostanoidów (EP1–EP4, DP, FP i TP). Wybiórczość wobec EP1, EP3, FP i TP ma znaczenie, ponieważ są to dobrze opisane receptory skurczowe w przewodzie pokarmowym i naczyniach krwionośnych. Wybiórczość względem EP2, EP4 i DP1 ma znaczenie ponieważ te receptory pośredniczą w działaniu hamującym na układ odpornościowy.

Stymulacja receptora IP przez seleksypag i czynny metabolit prowadzi do działania rozszerzającego naczyń krwionośne oraz do działania przeciwproliferacyjnego i przeciwzwłóknieniowego. Seleksypag zapobiega remodelingowi serca i płuc w szczurzym modelu PAH i powoduje proporcjonalne zmniejszenie ciśnienia płucnego i obwodowego, wskazując, że rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych odzwierciedla skuteczność farmakodynamiczną w płucach. Seleksypag nie powoduje odczulania receptorów IP w warunkach *in vitro* ani tachyfilaksji w modelach szczurzych.

Seleksypag ulega szybkiemu wchłanianiu i hydrolizacji do czynnego metabolitu w wątrobie za pośrednictwem CES1. Maksymalne obserwowane stężenia seleksypagu i jego czynnego metabolitu w osoczu były osiągane odpowiednio w ciągu 1–3 godzin i 3–4 godzin.

Seleksypag i jego czynny metabolit ulegają w znacznym stopniu wiązaniu z białkami osocza (łącznie w około 99% i w jednakowym zakresie z albuminą i kwaśną alfa-1 glikoproteinę). Objętość dystrybucji seleksypagu w stanie stacjonarnym wynosi 11,7 l.

Seleksypag podlega enzymatycznej hydrolizie acylosulfonamidu za pośrednictwem CES1 przekształcając się do czynnego metabolitu. Metabolizm utleniający za pośrednictwem CYP3A4 i CYP2C8 prowadzi do powstania hydroksylowanych i dealkilowanych produktów. UGT1A3 i UGT2B7 uczestniczą w glikuronidacji czynnego metabolitu. Oprócz czynnego metabolitu, żaden z metabolitów krążących w ludzkim osoczu nie przekracza 3% łącznej ilości materiału związanego z podanym lekiem. Zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z PAH, ekspozycja w stanie stacjonarnym na czynny metabolit jest około od 3-krotnie do 4-krotnie większa w porównaniu do związku macierzystego.

Eliminacja seleksypagu przebiega głównie za pośrednictwem metabolizmu, przy średnim okresie półtrwania wynoszącym 0,8–2,5 godziny. Okres półtrwania czynnego metabolitu wynosi 6,2–13,5 godziny. Całkowity klirens seleksypagu wynosi 17,9 l/godzinę. Wydalanie u zdrowych ochotników było zakończone po 5 dniach od podania i następowało głównie z kałem (stanowiąc około 93% podanej dawki) w porównaniu do 12% z moczem [4].

3.1.1. Wskazanie do stosowania [4]

Produkt Uptravi® jest wskazany do stosowania w długotrwałym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) u pacjentów dorosłych z klasą czynnościową II–III według klasyfikacji WHO, w terapii skojarzonej u pacjentów, u których występują objawy niepoddające się leczeniu antagonistami receptorów endoteliny (ang. *endothelin receptor antagonists*, ERA) i (lub) inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania u nich tych leków.

Wykazano skuteczność w populacji z PAH, w tym PAH idiopatycznym (IPAH) i dziedzicznym (HPAH), PAH związanym z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH) oraz PAH związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca (CHD-PAH).

3.1.2. Dawkowanie [4]

Leczenie produktem Uptravi® powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu PAH.

Indywidualne dobieranie dawki

U każdego pacjenta należy indywidualnie dobrać dawkę do największej tolerowanej dawki, która może wynosić od 200 µg podawanych dwa razy na dobę do 1600 µg podawanych dwa razy na dobę (indywidualna dawka podtrzymująca).

Jak wykazano w badaniach, gęstość receptora prostacykliny IP jest różna u każdego pacjenta i może wpływać na dawkę wymaganą w celu zapewnienia skuteczności leczenia [45].

Zalecana dawka początkowa wynosi 200 µg podawana dwa razy na dobę, w odstępie około 12 godzin. Dawka jest zwiększana w przyrostach o 200 µg podawanych dwa razy na dobę, zwykle w odstęпах tygodniowych. Na początku leczenia i przy każdym zwiększeniu dawki zaleca się przyjmowanie pierwszej dawki wieczorem. Podczas zwiększania dawki mogą wystąpić niektóre działania niepożądane, odzwierciedlające mechanizm działania produktu leczniczego Uptravi® (takie jak ból głowy, biegunka, nudności i wymioty, ból szczęki, ból mięśni, ból w kończynach, ból stawów i nagłe zaczerwienienie twarzy). Zwykle są one przemijające i można je ograniczyć stosując leczenie objawowe. Jednak jeśli dawka pacjenta została zwiększona do dawki, której pacjent nie może tolerować, dawkę należy zmniejszyć do poprzedniej tolerowanej wielkości dawki. U pacjentów, u których ograniczenie zwiększania dawki było spowodowane innymi przyczynami niż wystąpienie reakcji niepożądanych, odzwierciedlających mechanizm działania produktu leczniczego Uptravi®, można rozważyć podjęcie drugiej próby zwiększania dawki do największej dawki indywidualnie tolerowanej aż do maksymalnej dawki 1600 µg dwa razy na dobę.

Indywidualna dawka podtrzymująca

Należy utrzymać największą tolerowaną dawkę stosowaną w okresie dobierania dawki. Jeśli w miarę upływu czasu leczenie przestaje być tolerowane przez pacjenta, należy rozważyć zastosowanie leczenia objawowego i (lub) zmniejszenie dawki do poprzedniej tolerowanej dawki.

Przerwanie leczenia i odstawienie leku

Jeśli dawka produktu leczniczego została pominięta, pacjent powinien przyjąć ją jak najszybciej. Nie przyjmować pominiętej dawki, jeśli kolejna planowa dawka ma być przyjęta w ciągu 6 godzin. Jeśli pominięto przyjmowanie dawki przez 3 dni lub dłużej, należy ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Uptravi® w mniejszej dawce, a następnie ją zwiększyć. Istnieje ograniczone doświadczenie w zakresie nagłego przerwania przyjmowania produktu leczniczego Uptravi® u pacjentów z PAH. Nie obserwowano ostrego efektu „z odbicia”.

Niemniej, jeśli zostanie podjęta decyzja o przerwaniu przyjmowania produktu leczniczego Uptravi®, należy to robić stopniowo podczas wprowadzania alternatywnego leku.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku. Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego w tej populacji należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Uptravi.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Uptravi® nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha). W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha), dawka początkowa produktu leczniczego Uptravi® powinna wynosić 200 µg raz na dobę, i powinna być zwiększana w tygodniowych odstępach o 200 µg podawana raz na dobę aż do wystąpienia działań niepożądanych, odzwierciedlających mechanizm działania seleksypagu, które nie mogą być tolerowane lub ograniczone za pomocą leczenia. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa A w skali Child-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowa wielkość filtracji kłębuszkowej (ang. eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²); dobieranie dawki należy u tych pacjentów przeprowadzać ostrożnie.

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Uptravi® u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Badania na zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko wgłobienia, ale kliniczne znaczenie tych informacji nie jest znane.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie rano i wieczorem. Aby poprawić tolerancję, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Uptravi® z pokarmem, a pierwszą zwiększoną dawkę na początku każdej fazy przyjmowania większej dawki, należy przyjąć wieczorem.

Tabletek nie wolno dzielić, kruszyć ani żuć. Należy je połknąć i popić wodą.

Pacjentom z zaburzeniami wzroku lub niewidomym należy polecić zapewnienie pomocy innej osoby podczas przyjmowania produktu leczniczego Uptravi® podczas okresu dobierania dawki.

3.1.3. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [4]

Niedociśnienie

Produkt leczniczy Uptravi® ma własności rozszerzające naczynia krwionośne, co może powodować zmniejszenie ciśnienia krwi. Przed przepisaniem produktu leczniczego Uptravi®, lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia krwionośne może wywierać niekorzystny wpływ u pacjentów z określonymi

współistniejącymi chorobami (np. pacjenci przyjmujący leki przeciwnadciśnieniowe lub z niedociśnieniem spoczynkowym, hipowolemią, ciężkim zwężeniem drogi odpływu lewej komory lub dysfunkcją autonomiczną).

Nadczynność tarczycy

Obserwowano nadczynność tarczycy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Uptravi®. Zaleca się przeprowadzanie badań czynnościowych tarczycy jako wskazanie kliniczne w przypadku obecności objawów podmiotowych lub przedmiotowych nadczynności tarczycy.

Zarostowa choroba żył płucnych

Zgłaszano przypadki obrzęku płucnego podczas podawania leków rozszerzających naczynia (przede wszystkim prostacyklin) pacjentom z zarostową chorobą żył płucnych. Dlatego też w przypadku wystąpienia objawów obrzęku płucnego podczas podawania produktu leczniczego Uptravi® chorym z PAH, należy uwzględnić możliwość wystąpienia zarostowej choroby żył płucnych. Jeśli zostanie to potwierdzone, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Uptravi®.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania seleksypagu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego w tej populacji należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Uptravi®.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia klinicznego w zakresie stosowania seleksypagu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha), dlatego produktu leczniczego Uptravi® nie należy stosować u tych pacjentów. Ekspozycja na seleksypag i jego czynne metabolity jest zwiększona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Uptravi® należy podawać raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas dobierania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Uptravi® u pacjentów dializowanych, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Uptravi® u tych pacjentów.

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas stosowania seleksypagu kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

3.1.4. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji [4]

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie seleksypagu

Seleksypag jest hydrolizowany do czynnego metabolitu przez wątrobową karboksylesterazę 1 (CES1). Zarówno seleksypag, jak i jego czynny metabolit podlegają metabolizmowi utleniającemu przez CYP2C8 i CYP3A4. Glukuronidacja czynnego metabolitu jest katalizowana przez UGT1A3 i UGT2B7. Seleksypag i jego czynny metabolit są substratami OATP1B1 i OATP1B3. Seleksypag jest słabym substratem pompy wypływu P-gp. Czynny metabolit jest słabym substratem białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Farmakokinetyka seleksypagu i jego czynnego metabolitu nie ulega zmianie pod wpływem warfaryny.

Inhibitory lub leki indukujące CYP2C8, UGT1A3 i UGT2B7

Nie badano wpływu inhibitorów CYP2C8 (gemfibrozyl), inhibitorów UGT1A3 i UGT2B7 (kwas walproinowy, probenecyd i flukonazol), leków indukujących CYP2C8 (ryfampicyna, ryfapentyna) lub leków indukujących UGT1A3 i UGT2B7 (ryfampicyna) na ekspozycję na seleksypag i jego czynne metabolity. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania tych produktów leczniczych jednocześnie z produktem leczniczym Upravi®. Nie można wykluczyć potencjalnych interakcji farmakokinetycznych z silnymi inhibitorami lub lekami indukującymi te enzymy.

Inhibitory i leki indukujące CYP3A4

W obecności podawanego dwa razy na dobę 400/100 mg lopinawiru/rytonawiru, silnego inhibitora CYP3A4, ekspozycja na seleksypag wzrastała w przybliżeniu 2-krotnie, natomiast ekspozycja na czynny metabolit seleksypagu pozostawała nie zmieniona. Biorąc pod uwagę 37-krotnie większą moc czynnego metabolitu, to działanie nie ma znaczenia klinicznego. Zważywszy, że silny inhibitor CYP3A4 nie wpłynął na farmakokinetykę czynnego metabolitu, wskazując tym samym, że szlak CYP3A4 nie ma znaczenia w jego eliminacji, zatem nie należy spodziewać się wpływu leków indukujących CYP3A4 na farmakokinetykę czynnego metabolitu.

Specjalne terapie stosowane w leczeniu PAH

W badaniu III fazy, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym u pacjentów z PAH, stosowanie seleksypagu w skojarzeniu zarówno z ERA, jak i inhibitorem PDE-5 powodowało zmniejszenie o 30% ekspozycji na czynny metabolit.

Inhibitory transporterów (lopinawir/rytonawir)

W obecności podawanego dwa razy na dobę 400/100 mg lopinawiru/rytonawiru, silnego inhibitora OATP (OATP1B1 i OATP1B3) i P-gp, ekspozycja na seleksypag wzrastała w przybliżeniu 2-krotnie, natomiast ekspozycja na czynny metabolit seleksypagu pozostawała niezmieniona. Biorąc pod uwagę, że działanie farmakologiczne jest powodowane głównie przez czynny metabolit, to działanie nie ma znaczenia klinicznego.

Wpływ seleksypagu na działanie innych produktów leczniczych

Seleksypag i jego czynny metabolit nie hamują izoenzymów cytochromu P450 w stężeniach klinicznie istotnych. Seleksypag i jego czynny metabolit nie hamują białek transportowych. Nie przewiduje się, aby seleksypag i jego czynny metabolit indukowały izoenzymy cytochromu P450 w wątrobie i nerkach w stężeniach klinicznie istotnych. Dane *in vitro* wskazują, że seleksypag może indukować zarówno CYP3A4, jak i CYP2C9 w jelitach.

Leki przeciwzakrzepowe lub inhibitory agregacji płytek

Seleksypag jest inhibitorem agregacji płytek *in vitro*. W badaniu III fazy, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym u pacjentów z PAH, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka krwawienia w grupie otrzymującej seleksypag w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, w tym u pacjentów otrzymujących seleksypag z lekami przeciwzakrzepowymi (takimi jak heparyna, leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny) lub inhibitorami agregacji płytek. W badaniu prowadzonym z udziałem zdrowych ochotników seleksypag (400 µg podawanych dwa razy na dobę) nie zmieniał ekspozycji na S-warfarynę (substratu CYP2C9) lub R-warfarynę (substratu CYP3A4) po podaniu pojedynczej dawki warfaryny wynoszącej 20 mg. Seleksypag nie wpływał na działanie farmakodynamiczne warfaryny na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalised Ratio*, INR).

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Nie prowadzono specyficznych badań interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi. Ponieważ seleksypag nie wywierał wpływu na ekspozycję R-warfaryny (substrat CYP3A4) ani na S-warfaryny (substrat CYP2C9), nie przewiduje się zmniejszenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

3.1.5. Przeciwwskazania [4]

Produkt leczniczy Uptravi® jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- z ciężką chorobą wieńcową lub niestabilną dławicą piersiową;
- u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego;
- z niewyrównaną niewydolnością krążenia, jeśli pacjent nie jest pod ścisłą obserwacją lekarza;
- z ciężkimi arytmiami;
- u których w ciągu ostatnich 3 miesięcy wystąpiły zdarzenia mózgowo-naczyniowe (np. przemijający napad niedokrwienny, udar);
- z wrodzonymi lub nabytymi wadami zastawkowymi z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności serca nie związanymi z nadciśnieniem płucnym.

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – seleksypag (produkt leczniczy Uptravi®) we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.11.2019 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [47], PBAC/PBS (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [51], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [52], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [48], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [48], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [53], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [54], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [55], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [49], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [56].

Na chwilę obecną (stan na dzień 08.11.2019 roku) zidentyfikowano 7 dokumentów dotyczących rekomendacji finansowania ocenianej interwencji na stronach:

- Kanadyjskiej CADTH – pozytywna rekomendacja;
- Nowozelandzkiej PTAC – pozytywna rekomendacja;
- Francuskiej HAS – pozytywna rekomendacja;
- Walijskiej AWMSG – pozytywna rekomendacja;
- Szkockiej SMC – pozytywna rekomendacja;
- Niemieckiej IQWiG – rekomendacja neutralna;
- Australijskiej PBAC – negatywna rekomendacja.

W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych nie odnaleziono żadnych informacji na ten temat.

Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie

Organizacja	Kraj	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	Kanada	Pozytywna	28 października 2016 r. – Komitet CDEC rekomenduje finansowanie seleksypagu w długotrwałym leczeniu PAH (IPAH, HPAH, CTD PAH, CHD-PAH) u pacjentów z II-III FC-WHO w celu obniżenia progresji choroby pod warunkiem: <ul style="list-style-type: none"> • nieadekwatnej kontroli PAH terapią I i II linii • przepisania przez doświadczonego w diagnostyce i leczeniu PAH klinicystę, • zredukowania ceny W uzasadnieniu wskazano na korzyści klinicznie i kosztowo-efektywne [60].
<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	Nowa Zelandia	Pozytywna (low priority)	5-6 maja 2016 r. – PTAC rekomenduje finansowanie seleksypagu (rekomendacja o niższym priorytecie) u pacjentów z PAH [58].
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	Francja	Pozytywna	25 października 2017 r. – HAS rekomenduje finansowanie seleksypagu w leczeniu PAH u pacjentów z III FC-WHO, w skojarzeniu z ERA i PDE-5i, po niepowodzeniu terapii ERA+PDE-5i [61].
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Walia	Pozytywna	Maj 2018 r. – AWMSG rekomenduje finansowanie seleksypagu w leczeniu PAH u pacjentów z III FC-WHO, w skojarzeniu z ERA i PDE-5i, po niepowodzeniu terapii ERA+PDE-5i [59].
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Szkocja	Pozytywna	6 kwietnia 2018 r. – SMC rekomenduje finansowanie seleksypagu w terapii skojarzonej w subpopulacji pacjentów z PAH w III FC-WHO, którzy są nieadekwatnie kontrolowani pomimo wcześniej stosowanej terapii dwulekowej PDE-5i+ERA, u których było rozważane leczenie iloprostem w postaci inhalacji [63].
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	Niemcy	Neutralna	12 września 2016 r. – IQWiG nie stwierdził dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem seleksypagu, gdyż włączone badanie (<i>GRIPHON</i>) pozwala jedynie na wnioskowanie vs placebo [62].

Organizacja	Kraj	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Australia	Negatywna	Marzec 2017 - PBAC nie rekomenduje finansowania seleksypagu u pacjentów z PAH [66]. Powodem był wynik ICER (trudny do interpretacji oraz najprawdopodobniej zbyt wysoki aby poprzeć efektywność kosztową seleksypagu).

Data wyszukiwania: 08.11.2019 r.

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Otrzymane od Zleceniodawcy informacje odnośnie finansowania produktu leczniczego Uptravi® (seleksypag, tabletki powlekane 200 – 1600 µg) przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 18. Informacje odnośnie finansowania produktu leczniczego Uptravi® w innych krajach [data on file]

Kraj	Warunki/Restrykcje refundacyjne
Austria	Indywidualna decyzja refundacyjna (<i>Case By Case Only</i>)
Belgia	Refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym
Czechy	Refundacja z ograniczeniami (pacjenci w klasie III FC-WHO, SEL w terapii skojarzonej z ERA+PDE-5i, SEL w terapii skojarzonej z ERA)
Dania	Refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym
Estonia	W trakcie procesu refundacyjnego
Finlandia	Refundacja z ograniczeniami (dorośli pacjenci z PAH w klasie III FC-WHO, otrzymujący podwójną terapię skojarzoną)
Francja	Refundacja z ograniczeniami
Grecja	Refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym
Hiszpania	Refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym
Holandia	Refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym
Irlandia	Refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym
Litwa	W trakcie procesu refundacyjnego
Łotwa	W trakcie procesu refundacyjnego
Niemcy	Refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym
Norwegia	Refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym
Portugalia	Refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym
Słowacja	Refundacja z ograniczeniami (pacjenci z PAH w klasie III FC-WHO, otrzymujący potrójną terapię skojarzoną SEL+ERA+PDE-5i)
Szwajcaria	Refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym

Kraj	Warunki/Restrykcje refundacyjne
Szwecja	Refundacja z ograniczeniami (pacjenci z PAH w klasie III FC-WHO, otrzymujący SEL w skojarzeniu z ERA+ i/lub PDE-5i, lub jako monoterapia u pacjentów, u których to leczenie jest niewskazane)
Węgry	Refundacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym
Wielka Brytania	Refundacja z ograniczeniami (decyzja refundacyjna podejmowana przez szpital)
Włochy	Refundacja z ograniczeniami (pacjenci z PAH otrzymujący wyłącznie terapię trójlekową, SEL+ERA+PDE-5i)

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnej

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2], [3] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być między innymi:

- wykaz świadczeń gwarantowanych,
- analiza rynku sprzedaży leków,
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,
- rejestry.

Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2], [3].

Przeanalizowano wskazania rejestracyjne leków refundowanych w ramach programu lekowego: *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego* (B.31.):

- Leki związane ze szlakiem tlenu azotu:
 - sildenafil (dla preparatu: Revatio);
 - riociguat (preparat: Adempas).
- Antagoniści receptorów endoteliny (ERA):
 - bosentan (dla preparatu: Bopaho);
 - macytentan (preparat: Opsumit).
- Prostacykliny i analogi prostacyclin:
 - iloprost (preparat: Ventavis);
 - epoprostenol (preparat: Veletri);
 - treptostinil (preparat: Remodulin).

Dokładne wskazania rejestracyjne w odniesieniu do etiologii PAH i klasy FC-WHO dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu oraz jednocześnie zarejestrowanych w leczeniu PAH przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Wskazania rejestracyjne - produkty lecznicze refundowane w Polsce w leczeniu PAH

Produkt leczniczy	Etiologia PAH			
	Pierwotne		Wtórne	
	Idiopatyczne PAH	Wrodzone PAH	Zespół Eisenmengera	Choroby tkanki łącznej
Revatio (SIL) [68]	√ (II-III FC-WHO)			√ (II-III FC-WHO)
Bopaho (BOS) [67]	√ (II-III FC-WHO)		√* (II-III FC-WHO)	√** (II-III FC-WHO)
Ventavis (ILO) [69]	√ (III FC-WHO)			
Veletri (EPO) [70]	√ (III-IV FC-WHO)			√ (III-IV FC-WHO)
Remodulin (TRE) [71]	√ (III FC-WHO)			
Adempas (RIO) [72]	√ (II-III FC-WHO)			√ (II-III FC-WHO)
Opsumit (MAC) [73]	√ (II-III FC-WHO)			√ (II-III FC-WHO)

* oraz wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą”; ** w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych.

Wytyczne ESC/ERS [6] wymieniają następujące schematy leczenia, którym została przyporządkowana klasa I zaleceń do stosowania u pacjentów w klasie czynnościowej II lub III (terapię zalecaną/wskazaną, gdyż istnieją dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie jest korzystne, przydatne, skuteczne) w terapii łącznej:

1. W początkowej terapii łącznej:
 - ambrisentan + tadalafil
2. w sekwencyjnej terapii łącznej
 - macitentan dodany do sildenafilu
 - riociguat dodany do bosentanu
 - seleksypag dodany do ERA i/lub inhibitora PDE-5
 - sildenafil dodany do epoprostenolu (tylko w FC III WHO).

Należy dodać, iż sildenafil jest obecnie najtańszym lekiem stosowanym w PAH w Polsce.

Docelowa populacja obejmuje dorosłych pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej wg. WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ESC/ERS dotyczącymi rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego z 2015 roku [6] sekwencyjne leczenie skojarzone, z zastosowaniem jednocześnie dwóch lub więcej klas leków, jest najczęściej wykorzystywaną strategią terapeutyczną zarówno

w randomizowanych próbach klinicznych jak i w praktyce klinicznej. Analizując populację pacjentów zdiagnozowanych w grupie niskiego lub umiarkowanego ryzyka po monoterapii otrzymywanej w I linii leczenia (sildenafil/bosentan/tadalafil), w przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej według Wytycznych ESC/ERS, w grupie tej należy dołączyć lek z kolejnej klasy, ukierunkowany na inny szlak przyczyniający się do patogenezы PAH. Nie uwzględniając chorych ze znacznym pogorszeniem stanu zdrowia, którzy już na tym etapie leczenia otrzymają kombinację PDE-5i+prostacyklina, większość pacjentów będzie leczona kombinacją PDE-5i+ERA.

Przeprowadzono również konsultacje z polskimi ekspertami zajmującymi się leczeniem tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych, prosząc o wskazanie aktualnego sposobu postępowania terapeutycznego, który w przyszłości może zostać zastąpiony przez wnioskowaną interwencję (seleksypag).

[Redacted text block]

Podsumowując, z uwagi na fakt, że **docelowa populacja** obejmuje dorosłych pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej wg. WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, a **wnioskowana interwencja dotyczy terapii trójlekowej SEL+PDE-5i+ERA, w wyborze komparatora zgodnie z wytycznymi klinicznymi rozpatrywano wyłącznie trójlekowe opcje terapeutyczne (prostacykliny/analogi prostacyklin w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA), co zostało również wskazane przez ekspertów klinicznych.**

[Redacted text block]

Mając na uwadze aktualną praktykę kliniczną, stan refundacji technologii zarejestrowanych w Polsce, wytyczne postępowania klinicznego, jak i wypowiedzi ekspertów klinicznych, właściwymi komparatorami dla leku Uptravi® podawanego doustnie w skojarzeniu z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA), w populacji pacjentów z PAH III FC-WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, są:

- iloprost stosowany w formie inhalacji w terapii skojarzonej z sildenafilem oraz bosentanem (ILO+SIL+BOS);
- treprostynil podawany dożylnie (i.v.) lub podskórnie (s.c.) w terapii skojarzonej z sildenafilem oraz bosentanem (TRE+SIL+BOS);

- epoprostenol stosowany dożylnie (i.v.) w terapii skojarzonej z sildenafilem oraz macytentanem (EPO+SIL+MAC).

Należy podkreślić, iż obecnie obowiązujący program lekowy dopuszcza także stosowanie macytentanu w trójlekowym skojarzeniu z treprostynilem i sildenafilem oraz iloprostem i sildenafilem w przypadku spełnienia następującego warunku: wystąpienie cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub AIAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy), pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu.

Charakterystyki wszystkich potencjalnych opcji alternatywnych zostały zestawione w Załączniku 9.

4.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] należy przedstawić aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce finansowane jest w ramach Programu Lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (iCD-10 i27, i27.0)” stanowiącego załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (numer załącznika B.31).

Biorąc pod uwagę, iż oceniana interwencja jest stosowana w schemacie z PDE-5i oraz ERA w wyborze komparatora brano pod uwagę wyłącznie refundowane schematy trójlekowe.

Do terapii II rzutu iloprostem lub treprostynilem lub epoprostenolem wraz z sildenafilem oraz bosentanem w ramach PL B.31 kwalifikują się pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym:

- po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej, lub
- będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia, lub
- z TNP umożliwiającym przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym – dotyczy terapii skojarzonej z zastosowaniem epoprostenolu.

Możliwa jest zamiana bosentanu na macytentan w przypadku wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub AIAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B31. o kolejności włączania i wyłączania poszczególnych składowych terapii skojarzonej decyduje lekarz.

Do terapii skojarzonej leczenia epoprostenolem z sildenafilem i bosentanem albo epoprostenolem z sildenafilem i macytentanem w ramach programu lekowego dotyczącego tętniczego nadciśnienia płucnego kwalifikują się pacjenci:

- w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia;
- u których brak jest innych przeciwwskazań wymienionych w ChPL.

Szczegółowe informacje odnośnie poziomu finansowania potencjalnych opcji alternatywnych zostały przedstawione w Załączniku 9.4 na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 23 października 2019 r [74].

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Najczęściej oceniana wydolność wysiłkowa mierzona jako zmiana dystansu przebytego w teście 6 minutowego marszu (6MWT) stanowiła do niedawna pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniach klinicznych poświęconych efektywności klinicznej aktualnie dostępnych leków stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego oraz pełniła ważną rolę informacyjną w procesie ich rejestracji [40]. Uznawano bowiem, iż stanowi ona zwalidowany surogat w leczeniu PAH. Jednakże wyniki ostatniej metaanalizy opublikowanej przez *Savarese 2012*, do której włączono 22 randomizowane próby kliniczne oceniające efekty leczenia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym wskazują, iż zmiana (Δ 6MWT) wydolności wysiłkowej w trakcie leczenia nie koreluje z odległymi, istotnymi klinicznie efektami leczenia (tj. zgony z dowolnej przyczyny, złożony punkt końcowy obejmujący zgony, hospitalizacje wskutek PAH i/lub transplantacje oraz rozpoczęcie ratunkowej terapii PAH) [75]. Ograniczenia 6MWT, jako punktu końcowego w PAH wykazano także w ramach analizy *Farber 2015*, dotyczącej pacjentów z rejestru REVEAL (ang. *Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management*). Rejestr obejmował 3515 pacjentów, spośród których 2370 miało wyniki w zakresie 6MWT w momencie włączenia do rejestru, a 1798 co najmniej jeden pomiar w ciągu pierwszego roku po włączeniu. Wyniki analizy wskazują, że poprawa w 6MWT nie wiąże się z lepszym przeżyciem, a ponadto nie można wyznaczyć poziomu zmiany, od którego 6MWT będzie miał wartość prognostyczną [80].

Zatem istnieje kilka ważnych ograniczeń związanych z wykorzystywaniem 6MWT jako pierwszorzędowego punktu końcowego. Po pierwsze zmiana w teście 6MWT nie wykazuje korelacji z odległymi wynikami klinicznymi, brak jest również definicji pozwalającej na określenie jaka zmiana 6MWT w stosunku do stanu wyjściowego jest konieczna do tego, aby uznać ją za istotną klinicznie. Dodatkowo istnieje ryzyko, iż w grupie pacjentów stosujących leczenie podstawowe, mogło już dojść do poprawy wydolności wysiłkowej do punktu, gdy dodanie innego leku nie zapewnia jej dalszego zwiększenia [75, 76, 77, 78].

Podobnie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Galie 2015* również zwracają uwagę, iż w świetle nowych danych nie można przyjąć, iż zmiana wydolności wysiłkowej w trakcie leczenia jest uznawana za zwalidowany surogat w leczeniu PAH, dlatego też została zaproponowana zmiana w hierarchii wiarygodności w odniesieniu do punktów końcowych zgodnie z którą poziom I (najwyższy) stanowią badania kliniczne, w których mierzonym pierwszorzędowym punktem końcowym jest wpływ leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe [6].

W związku z tym obecnie zaleca się, aby w badaniach fazy III dotyczących PAH stosować jako pierwszorzędowy punkt końcowy złożony kliniczny punkt końcowy obejmujący zgony (*Morbidity/Mortality*). Pomimo trudności w ocenie tego punktu końcowego w chorobie rzadkiej zaleca się, aby punkt końcowy obejmujący zgony z dowolnej przyczyny był sprecyzowany na etapie projektowania eksperymentu (włączenie punktu końcowego do

planu badawczego) zwłaszcza u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Każdy nowy lek (opcja terapeutyczna) powinien co najmniej wykazywać brak negatywnego wpływu na przeżycie pacjentów. Obowiązkowe i nadrzędne jest więc raportowanie zgonów i ich przyczyny [76, 77].

Możliwa jest również ocena czasu do wystąpienia punktów końcowych związanych z pogorszeniem objawów np. nieplanowane hospitalizacje związane z PAH lub pogorszenie klasy funkcjonalności (FC-WHO) lub wydolności wysiłkowej. Kluczowym istotnym punktem końcowym jest poprawa stanu funkcjonalności wg WHO/NYHA [76].

Wartość prognostyczną punktów końcowych związanych z odsunięciem w czasie pogorszenia objawów podkreślają wyniki analizy *McLaughlin 2018* [81], w ramach której oceniano wpływ incydentów chorobowych związanych z PAH (ang. *pulmonary arterial hypertension-related morbidity events*) na ryzyko zgonu u pacjentów z PAH, z wykorzystaniem metody *landmark*. Do analizy włączono 742 pacjentów z badania *SERAPHIN*, w którym oceniano skuteczność kliniczną macytentanu oraz 1156 pacjentów z badania *GRIPHON*, w którym oceniano skuteczność kliniczną seleksypagu. Pierwszorzędnym punktem końcowym w obu próbach był złożony punkt końcowy, obejmujący zdarzenie zachorowania lub zgonu (ang. *morbidity or mortality event*). Analiza *landmark* jest uznaną metodą oceny skutków pogorszenia klinicznego w określonym punkcie czasowym na przeżycie do końca trwania badania [82, 83].

Wyniki analizy wskazują, że zachorowanie związane z PAH jest wskaźnikiem prognostycznym przeżycia. Ryzyko zgonu u pacjentów, którzy doświadczyli zachorowania związanego z PAH przed upływem 3, 6 i 12 miesięcy było około czterokrotnie wyższe niż u pacjentów, u których nie doszło do takiego zdarzenia (HR_{3m}=4,48 [95% CI: 2,98; 6,73], HR_{6m}=4,10 [95% CI: 2,86; 5,87]), HR_{12m}=3,52 [95% CI: 2,34; 5,31]) [81].

Wykazano również, że zdarzenia zachorowania związane z PAH, w tym hospitalizacje, miały silny związek z niekorzystnym rokowaniem. Wyniki wykazują, że u pacjentów, u których doszło do hospitalizacji z powodu pogorszenia PAH, występowało również 6,6-krotnie większe ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów, u których do hospitalizacji nie doszło. Potwierdzają to dane z rejestru REVEAL, wykazujące znacznie obniżony wskaźnik przeżycia trzy lata po hospitalizacji związanej z PAH w porównaniu do hospitalizacji niezwiązanej z PAH (57% vs 68%, p=0,037) [84].

Biorąc pod uwagę powyższe uznano, iż istotnymi klinicznie punktami końcowymi, są punkty końcowe odnoszące się do **złożonego punktu końcowego obejmującego zgonu z dowolnej przyczyny, pogorszenia/polepszenia stanu sprawności (zmiana FC-WHO/NYHA), oraz czas do wystąpienia pogorszenia klinicznego czy nieplanowanych hospitalizacji wskutek PAH**, podczas gdy wydolność wysiłkowa i inne parametry np. hemodynamiczne, czy markery biologiczne i jakość życia zostały uznane jako mniej znaczące punkty końcowe [76].

Podsumowując, w ramach oceny efektywności klinicznej uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

- złożony punkt końcowy obejmujący zachorowania/zgonu;
- analiza przeżycia;
- hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH;
- pogorszenie PAH;
- zastosowanie terapii dodatkowych wskutek pogorszenia PAH;
- poprawa stanu sprawności (mierzona jako zmiana w klasie FC-WHO/NYHA);
- potrzeba transplantacji wskutek pogorszenia PAH;
- poprawa wydolności wysiłkowej (6MWT);

- parametry hemodynamiczne (tj. PVR, mPAP, RAP, SvO₂, SVR);
- ocena jakości życia;
- stężenie NT-proBNP w osoczu;
- bezpieczeństwo.

6. TYP BADANIA

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

Poza przeglądem systematycznym badań pierwotnych przeprowadzony zostanie również przegląd opublikowanych badań wtórnych najwyższej jakości, tj. innych przeglądów systematycznych. W ramach analizy klinicznej uwzględniane będą przeglądy systematyczne spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

W ramach analiz dodatkowych zostaną włączone także istotne badania bez randomizacji prospektywne i retrospektywne, badania obserwacyjne i dane z rejestrów, dane z faz przedłużonych do badań RCT (analizy dodatkowe, efektywność praktyczna).

Włączeniu do poszerzonej analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Upravi®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPLW MiPB, Uppsala Monitoring Center;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, i inne źródła danych zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa (jeśli zostaną odnalezione).

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Upravi®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci (od 18 r.ż.) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej III, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.
Interwencja	Seleksypag podawany doustnie w dawce zgodnej z ChPL w leczeniu sekwencyjnym (terapia skojarzona z PDE-5i i ERA)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • epoprostenol stosowany dożylnie z inhibitorem PDE-5i ERA (EPO+PDE-5i+ERA); • iloprost stosowany wziewnie z inhibitorem PDE-5i ERA (ILO+PDE-5i+ERA); • treprostynil stosowanym podskórnie lub dożylnie z inhibitorem PDE-5i ERA (TRE+PDE-5i+ERA). <p>Komentarz: docelowa populacja obejmuje dorosłych pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej wg. WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, a wnioskowana interwencja dotyczy terapii trójlekowej SEL+PDE-5i+ERA, w wyborze komparatora zgodnie z wytycznymi klinicznymi rozpatrywano wyłącznie trójlekowe opcje terapeutyczne (prostacykliny/analogi prostacyklin w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA), co zostało również wskazane przez ekspertów klinicznych.</p>
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy obejmujący zachorowania/zgony; • analiza przeżycia; • zgony wskutek PAH/ z dowolnej przyczyny; • hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH; • pogorszenie PAH; • zastosowanie terapii dodatkowych wskutek pogorszenia PAH; • poprawa stanu sprawności (mierzona jako zmiana w klasie FC-WHO/NYHA); • potrzeba transplantacji wskutek pogorszenia PAH; • poprawa wydolności wysiłkowej (6MWT); • parametry hemodynamiczne; • ocena jakości życia; • poziom NT-proBNP w osoczu; • bezpieczeństwo (AEs, ciężkie AEs, przerwanie badania/leczenia, parametry życiowe)
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza główna: badania randomizowane RCT; • Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne (w przypadku nie odnalezienia przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO(s), dopuszcza się możliwość włączenia przeglądów systematycznych spełniających jedynie kryterium populacji oraz interwencji); <p>Warunkiem włączenia badań do analizy głównej jest ich dostępność w postaci publikacji pełnotekstowej.</p>

8. ZAKRES ANALIZ

8.1. Analiza kliniczna

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Upravi® (seleksypag) stosowanego doustnie w dawkach w zakresie od 200 do 1600 µg podawanych dwa razy na dobę w leczeniu sekwencyjnym (terapia skojarzona z PDE-5i i ERA) dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) będących w klasie czynnościowej III, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, w porównaniu z terapią trójlekową:

- epoprostenol stosowany dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (EPO+PDE-5i+ERA),
- iloprost stosowany wziewnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+ PDE-5i+ERA),
- treprostynil stosowany podskórnie lub dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA).

Z uwagi na zakres refundacji produktów leczniczych z grupy PDE-5 i ERA, seleksypag powinien być dołączany do skojarzonej terapii sildenafilem i bosentanem. Możliwe jest dodanie seleksypagu do skojarzonej terapii sildenafilem i macytentanem jeśli macytentan włączono zamiast bosentanu z powodu wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub ALAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy), które ustąpiło po jego odstawieniu oraz w przypadku, gdy leczenie w schemacie seleksypag + sildenafil + bosentan było nieskuteczne.

Leczenie seleksypagiem w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma być realizowane w ramach programu lekowego.

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 21. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none">• Dorośli pacjenci (od 18 r.ż.) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej III, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane. <p>W przypadku braku dowodów naukowych dla ww. populacji docelowej do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby <18 roku życia);• Inne rodzaje niż tętnicze nadciśnienie płucne, np. PH żylne, PH związane z przewlekłą chorobą zakrzepowozatorową, itd.);• Badania przeprowadzone wyłącznie w populacji pacjentów z klasą czynnościową I, II lub IV FC-WHO;• Populacja azjatycka^A;

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci uprzednio nieleczeni, którzy stanowili całą populację badania.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Seleksypag podawany doustnie w dawce zgodnej z ChPL w leczeniu sekwencyjnym (terapia skojarzona z PDE-5i i ERA) <p>W przypadku braku dowodów naukowych wyłącznie terapii trójlekowej do analizy kwalifikowano badania, których pacjenci oprócz terapii trójlekowej przyjmowali także monoterapię lub terapię dwulekową z wykorzystaniem seleksypagu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Jedynie monoterapia lub duoterapia SEL/SEL+ERA lub PDE-5i; Nieadekwatne dawkowanie oraz droga podania.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> epoprostenol stosowany dożylnie z inhibitorem PDE-5i ERA (EPO+PDE-5i+ERA); iloprost stosowany wziewnie z inhibitorem PDE-5i ERA (ILO+PDE-5i+ERA); treprostinil stosowanym podskórnie lub dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA). <p>Dawkowanie zgodne z ChPL poszczególnych produktów leczniczych.</p> <p>W przypadku braku dowodów naukowych wyłącznie terapii trójlekowej do analizy kwalifikowano badania, których pacjenci oprócz terapii trójlekowej przyjmowali także monoterapię lub terapię dwulekową z wykorzystaniem prostacyklin.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym; Droga podania inna niż droga podania produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych w Polsce w populacji docelowej; Prostacykliny stosowane wyłącznie w monoterapii lub terapii dwulekowej.
Wyniki	<p>1. <u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: zachorowania/zgony; analiza przeżycia; zgony wskutek PAH/z dowolnej przyczyny; hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH; pogorszenie PAH; zastosowanie terapii dodatkowych wskutek pogorszenia PAH; poprawa stanu sprawności (mierzona jako zmiana w klasie FC-WHO/NYHA); potrzeba transplantacji wskutek pogorszenia PAH; poprawa wydolności wysiłkowej (6MWT); parametry hemodynamiczne; poziom NT-proBNP; <p>2. <u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przerwanie leczenia/ badania; Zdarzenia niepożądane; TEAE; Ciężkie zdarzenia niepożądane; Parametry życiowe i laboratoryjne. 	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Analiza główna: badania randomizowane RCT; Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne**. <p>Warunkiem włączenia badań do analizy głównej jest ich dostępność w postaci publikacji pełnotekstowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Badania wtórne, Opisy przypadków Listy, komentarze
Status publikacji	<p>Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej, w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim</p>	<p>Inne</p>

^ANie uwzględniano badań, w których 100% populacji stanowili Azjaci;

^{**}W przypadku nie odnalezienia przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO(s), dopuszcza się możliwość włączenia przeglądów systematycznych spełniających jedynie kryterium populacji oraz interwencji.

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia seleksypagiem (Upravi®) stosowanym doustnie, w terapii sekwencyjnej (w skojarzeniu z doustnie podawanymi: inhibitorem PDE-5 (np. sildenafil) i antagonistą receptorów endotelinowych (bosentan lub macytentan) z epoprostenolem stosowanym dożylnie z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endotelinowych ERA (EPO+PDE-5i+ERA), z iloprostem stosowanym wziewnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+ PDE-5i+ERA) oraz z treprostynilem stosowanym podskórnie lub dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA). Uwzględniając powyższe, nie można było przeprowadzić porównania bezpośredniego.

Konieczne zatem było, przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla interwencji alternatywnych.

Wstępne wyszukiwanie wskazywało, że nie przeprowadzono dotychczas wysokiej wiarygodności randomizowanych badań klinicznych dla wybranych komparatorów w analizowanej populacji pacjentów.

Z tego względu kryteria włączenia dla komparatora poszerzono, dopuszczając kwalifikację do przeglądu badań z najniższego poziomu wiarygodności.

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 22. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci (od 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej III, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane. <p>W przypadku braku dowodów naukowych dla ww. populacji docelowej do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby <18 roku życia); Inne rodzaje niż tętnicze nadciśnienie płucne, np. PH żyłne, PH związane z przewlekłą chorobą zakrzepowo-zatorową, itd.); Badania przeprowadzone wyłącznie w populacji pacjentów z klasą czynnościową I, II lub IV FC-WHO; Populacja azjatycka^A; Pacjenci uprzednio nieleczeni, którzy stanowili całą populację badania.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> epoprostenol stosowany dożylnie z inhibitorem PDE-5i ERA (EPO+PDE-5i+ERA)&; iloprost stosowany wziewnie z inhibitorem PDE-5i ERA (ILO+PDE-5i+ERA)&; treprostynil stosowanym podskórnie lub dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA)&. <p>Dawkowanie zgodne z ChPL poszczególnych produktów leczniczych.</p> <p>W przypadku braku dowodów naukowych wyłącznie terapii trójlekowej do analizy kwalifikowano badania, których pacjenci oprócz terapii trójlekowej przyjmowali także monoterapię lub terapię dwulekową z wykorzystaniem prostacyklin.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym; Droga podania inna niż droga podania produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych w Polsce w populacji docelowej; Prostacykliny stosowane wyłącznie w monoterapii lub terapii dwulekowej.
Komparatory	Jakikolwiek komparator/Brak komparatora	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wyniki	<p>3. <u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: zachorowania/zgony; • analiza przeżycia; • zgony wskutek PAH/z dowolnej przyczyny; • hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH; • pogorszenie PAH; • zastosowanie terapii dodatkowych wskutek pogorszenia PAH; • poprawa stanu sprawności (mierzona jako zmiana w klasie FC-WHO/NYHA); • potrzeba transplantacji wskutek pogorszenia PAH; • poprawa wydolności wysiłkowej (6MWT); • parametry hemodynamiczne; • poziom NT-proBNP; <p>4. <u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia/ badania; • Zdarzenia niepożądane; • TEAE; • Ciężkie zdarzenia niepożądane; • Parametry życiowe i laboratoryjne. 	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>
Typ badań	<p>Do analizy zostaną włączone następujące badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane RCT; • badania bez randomizacji – prospektywne i retrospektywne (w przypadku braku badań RCT o wysokiej wiarygodności); • badania obserwacyjne (w przypadku braku badań RCT o wysokiej wiarygodności); • dane z rejestrów (w przypadku braku badań RCT o wysokiej wiarygodności). <p><u>Warunkiem włączenia badań do analizy głównej jest ich dostępność w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania wtórne • Przeglądy systematyczne • Opisy przypadków • Listy, komentarze
Status publikacji	<p>Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej, w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim</p>	<p>Inne</p>

^ANie uwzględniano badań, w których 100% populacji stanowili Azjaci;
&Uwzględniano próby kliniczne, w których odsetek pacjentów otrzymujących terapię trójlekową wyniósł >20%, jak również przyjęto założenie o włączeniu badań w przypadku braku danych na temat liczby pacjentów stosujących schematy trójlekowe

Dodatkowo z uwagi na brak odpowiednich randomizowanych badań dla komparatorów uniemożliwiona była również analiza pośrednia ocenianej terapii z interwencją alternatywną. Wobec czego analiza efektywności klinicznej dla seleksypagu została oparta o **zestawienie wyników z dostępnymi badaniami dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatorów.**

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej seleksypagu niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów włączenia/wykluczenia.

- **Efektywność kliniczna seleksypagu na podstawie faz przedłużonych badań RCT** (dopuszczono możliwość włączenia badań dostępnych w postaci abstraktów, np. doniesień konferencyjnych);
- **Analiza uzupełniająca** seleksypagu na podstawie badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej (eksperymentalne badanie nierandomizowane, populacja azjatycka);
- **Efektywność praktyczna** seleksypagu (badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, dane z rejestrów; dopuszczono możliwość włączenia badań dostępnych w postaci abstraktów, np. doniesień konferencyjnych);

- **Poszerzona ocena bezpieczeństwa:**
- profil bezpieczeństwa wg ChPL;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
- dane pochodzące z dodatkowych badań np. analizy *post-hoc* zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania seleksypagu.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Upravi® stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z klasą czynnościową III według klasyfikacji WHO (III FC-WHO) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) w długotrwałej terapii skojarzonej (3-lekowej) wraz z inhibitorami fosfodiestrazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistami receptorów endoteliny (ERA), u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, finansowanej w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (B.31.) ze środków płatnika publicznego.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Upravi® względem zdefiniowanego/zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów (epoprostenol stosowany dożylnie (i.v.) w terapii skojarzonej z PDE-5i oraz ERA, iloprost stosowany w formie inhalacji w terapii skojarzonej z sildenafiliem oraz bosentanem, treprostynil podawany dożylnie (i.v.) lub podskórnie (s.c.) w terapii skojarzonej z sildenafiliem oraz bosentanem) wybranych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) bądź dodatkowego zyskanego roku życia (LYG). W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie będą istotne klinicznie analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Natomiast w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów zostanie przeprowadzona jedynie analiza konsekwencji kosztów.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z Rozporządzenia 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.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Uptravi® stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z klasą czynnościową III według klasyfikacji WHO (III FC-WHO) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) w długotrwałej terapii skojarzonej (3-lekowej) wraz z inhibitorami fosfodiestrazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistami receptorów endoteliny (ERA), u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (B.31.).

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz wielkość sprzedaży produktu Uptravi® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 5-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy pozwoli na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów).

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, zgodnie z którą leczenie TNP odbywa się zgodnie z obowiązującymi obecnie zapisami programu lekowego. W scenariuszu nowym analizie zostanie poddana sytuacja, w której seleksypag uzyska finansowanie w ramach obecnie istniejącego programu lekowego.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów

Tabela 23. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych ESC/ERS 2015 [6].

Klasa rekomendacji	Definicja	Sugerowanie określenia dotyczące rekomendowania
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny oraz przydatny	Jest wskazane/rekomendowane
Klasa II	Istnieją sprzeczne lub rozbieżne dowody naukowe na temat skuteczności/przydatności danej technologii	
Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie przemawiające na korzyść stosowania danego sposobu leczenia lub procedury	Należy rozważyć
Klasa IIb	Dowody w niewystarczający sposób potwierdzając skuteczność/ przydatność procedury	Można rozważyć
Klasa III	Ogólna zgoda, iż zastosowane leczenie/procedury nie są przydatne/ efektywne oraz w skrajnych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie jest rekomendowane
Poziom wiarygodności		
A	Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją* lub metaanaliz	
B	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji	
C	Konsensus opinii ekspertów, i/lub dane z niewielkich badań (małe liczebnie, retrospektywne, wyniki rejestrów)	

* lub z szeroko zakrojonych badań nad dokładnością lub efektami leczenia w przypadku badań lub strategii diagnostycznych.

9.2. Charakterystyka leków skojarzonych z seleksypagiem w ocenianej interwencji

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki interwencji stosowanych w skojarzeniu z ocenianą technologią medyczną.

9.2.1. Sildenafil [68]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę sildenafilu na podstawie ChPL Revatio®.

Tabela 24. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (sildenafil) [68]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Sildenafil/Revatio/20 mg tabletki powlekane
Grupa ATC	G04BE03 – leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji
Mechanizm działania	Działanie syldenafilu jest związane ze szlakiem tlenu azotu (NO). 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.
Wskazanie	<u>Dorośli</u> Leczenie dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność działania produktu leczniczego w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego, oraz wtórnych związanych z chorobami tkanki łącznej. <u>Dzieci i młodzież</u> Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Wykazano skuteczność działania produktu pod względem poprawy wydolności wysiłkowej lub hemodynamiki płuc w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z wrodzoną wadą serca.
Dawkowanie i sposób podania	<u>Dorośli</u> Zalecana dawka to 20 mg trzy razy na dobę. Lekarz powinien zalecić pacjentowi, który zapomniał przyjąć dawkę produktu Revatio, aby zrobił to jak najszybciej, po czym kontynuował normalne dawkowanie. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej. <u>Sposób podawania:</u> Sildenafil Revatio® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletki powinny być podawane co 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • Jednoczesne stosowanie z produktami będącymi źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci ze względu na hipotensyjne działanie azotanów; • Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym syldenafilu, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riociguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego; • Stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir); • Pacjenci, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. <i>non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy</i>, NAION), niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor; • Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby; • Pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego; • Pacjenci ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg)

9.2.2. Bosentan [67]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę bosentanu na podstawie ChPL Bopaho®.

Tabela 25. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (bosentan) [67]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Bosentan/Bopaho/62,5 mg i 125 mg tabletki powlekane
Grupa ATC	C02KX01 – inne leki przeciwnadciśnieniowe
Mechanizm działania	<p>Bosentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A, jak i B (ETA i ETB). Bosentan zmniejsza opór naczyniowy zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstości akcji serca.</p> <p>U zdrowych ochotników, całkowita dostępność biologiczna bosentanu wynosi około 50% i nie zmienia się w zależności od spożywania pokarmu. Maksymalne stężenie w osoczu zostaje osiągnięte w ciągu 3 do 5 godzin</p> <p>Bosentan jest silnie związany (> 98%) z białkami osocza, głównie z albuminami. Bosentan nie przenika do erytrocytów. Objętość dystrybucji (Vd) wynosząca około 18 litrów została określona po podaniu dożylnie dawki 250 mg.</p> <p>Po pojedynczej dawce 250 mg podanej dożylnie, klirens wynosił 8,2 l/h. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji (t1/2) wynosi 5,4 godziny. Po podaniu wielokrotnym, stężenie bosentanu w osoczu zmniejsza się stopniowo do 50%-65% stężenia obserwowanego po podaniu dawki pojedynczej. To zmniejszenie jest prawdopodobnie spowodowane autoindukcją enzymów metabolizujących wątroby. Stan stacjonarny zostaje osiągnięty w ciągu 3 do 5 dni.</p>
Wskazanie	<p>Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi zakwalifikowanymi jako III klasa czynnościowa według WHO. Wykazano skuteczność w następujących chorobach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) tętnicznym nadciśnieniu płucnym; • wtórnym tętnicznym nadciśnieniu płucnym powstałym w przebiegu twardziny układowej bez znaczących śródmiąższowych zmian płucnych, • tętnicznym nadciśnieniu płucnym przebiegającym z wrodzonym przeciekiem tętniczo-żylnym i zespołem Eisenmengera. <p>Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasą czynnościową TNP według klasyfikacji WHO.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p><u>Dorośli</u></p> <p>U pacjentów dorosłych, leczenie produktem Bopaho 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 produktem Bopaho po przerwaniu leczenia.</p> <p><u>Sposób podawania:</u></p> <p>Tabletki należy przyjmować doustnie rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane należy połknąć, popijając wodą.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • 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 aktywności aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT), większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy; • Jednoczesne stosowanie cyklosporyny A; • Ciąża; • Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji)

9.2.3. Macytentan [73]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę macytentanu na podstawie ChPL Opsumit®.

Tabela 26. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (macytentan) [73]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Macytentan/Opsumit/10 mg tabletki powlekane
Grupa ATC	C02KX04 – inne leki przeciwnadciśnieniowe
Mechanizm działania	Endotelina (ET)-1 i jej receptory (ETA i ETB) są mediatorami różnorodnych działań, na przykład zwężenia naczyń, zwłóknienia, proliferacji, hipertrofii i stanów zapalnych. W chorobach takich, jak PAH, działanie lokalnego systemu ET ulega wzmocnieniu, i jest on zaangażowany w hipertrofię naczyń i uszkodzenie organów. Macytentan jest doustnym, silnym antagonistą receptorów endoteliny.
Wskazanie	Opsumit, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. <i>Pulmonary arterial hypertension</i> , PAH) u dorosłych z II lub III klasą czynnościową (ang. <i>Functional Class</i> , FC) według WHO. Wykazano skuteczność w populacji z PAH, w tym PAH idiopatycznym i dziedzicznym, PAH związanym z chorobami tkanki łącznej oraz PAH związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca.
Dawkowanie i sposób podania	<u>Dawkowanie i sposób podawania</u> Opsumit należy przyjmować doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane nie powinny być przełamywane; należy połykać je w całości, popijając wodą. Produkt Opsumit należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej godzinie. Należy pouczyć pacjenta, że w razie pominięcia dawki produktu Opsumit należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej, zaplanowanej porze. Należy pouczyć pacjenta, aby w razie pominięcia dawki nie przyjmował dwóch dawek jednocześnie.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • Ciąża lub karmienie piersią; • Kobiety w wieku rozrodczym, niestosujące skutecznej metody zapobiegania ciąży; • Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z marskością lub bez niej; • Wyjściowa aktywność aminotransferaz wątrobowych [aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT)] > 3 razy niż wartość górnej granicy normy

9.3. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki alternatywnych technologii medycznych. Charakterystyka sildenafilu, bosentanu oraz macytentanu została przedstawiona w poprzednim rozdziale, przy okazji charakterystyki leków skojarzonych z seleksypagiem.

9.3.1. Epoprostenol [70]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę epoprostenolu na podstawie ChPL Veletri® [70].

Tabela 27. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (epoprostenol)

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Epoprostenol/Veletri/0,5 mg/1,5 mg/proszek do sporządzenia roztworu do infuzji
Grupa ATC	B01AC09 - Leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Epoprostenol/Veletri/0,5 mg/1,5 mg/proszek do sporządzenia roztworu do infuzji
Mechanizm działania	<p>Jednosodowa sól epoprostenolu, naturalnie występującej prostaglandyny produkowanej przez błonę wewnętrzną naczyń krwionośnych. Epoprostenol jest najsilniejszym ze znanych inhibitorów agregacji płytek krwi. Jest także silnym rozszerzającym naczynia.</p>
Wskazanie	<p>Produkt Veletri® jest wskazany do stosowania w tętnicznym nadciśnieniu płucnym oraz w hemodializie.</p> <p>Tętniczne nadciśnienie płucne</p> <p>Produkt Veletri® jest wskazany do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej.</p> <p>Hemodializa</p> <p>Produkt Veletri® jest wskazany do stosowania podczas hemodializy w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn.</p> <p>Produkt Veletri® jest przeznaczony do podawania wyłącznie w ciągłej infuzji dożylniej. Długotrwałe podawanie produktu Veletri® prowadzone jest drogą dożylną przez centralny cewnik żylny przy użyciu przenośnej pompy infuzyjnej.</p> <p>Zakres dawek w podawaniu krótkotrwałym</p> <p>W celu określenia szybkości długotrwałej infuzji należy dokonać oceny zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania leku przez obwodowe lub centralne dożycie żyłne. Infuzję należy rozpocząć od dawki 2 nanogramów/kg mc./min i zwiększać o 2 nanogramy/kg mc./min co 15 minut lub więcej, aż do uzyskania maksymalnego korzystnego efektu hemodynamicznego lub wystąpienia działania farmakologicznego ograniczającego dalsze zwiększanie dawki.</p> <p>Jeśli stosowana początkowo dawka 2 nanogramy/kg mc./min nie jest tolerowana przez pacjenta, należy określić mniejszą tolerowaną przez pacjenta dawkę.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Długotrwała ciągła infuzja</p> <p>Długotrwała ciągła infuzja produktu leczniczego Veletri® powinna być podawana przez centralny dostęp dożylny. Dopuszczalne jest czasowe podawanie poprzez obwodowe wkłucie żyłne, przez czas niezbędny do założenia dostępu centralnego. Długotrwała infuzja powinna być rozpoczęta od dawki mniejszej o 4 nanogramy/kg mc./min od maksymalnej tolerowanej dawki, która została ustalona wcześniej, podczas określania zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania. Jeżeli maksymalna tolerowana dawka jest mniejsza niż 5 nanogramów/kg mc./min, długotrwałą infuzję należy rozpocząć od połowy wartości maksymalnej tolerowanej dawki.</p> <p>Dostosowanie dawkowania</p> <p>Zmiany szybkości długotrwałej infuzji powinny być dokonywane w oparciu o utrzymywanie się, nasilenie bądź ponowne wystąpienie objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, lub w oparciu o wystąpienie działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem nadmiernych dawek produktu leczniczego Veletri®.</p> <p>Generalnie należy oczekiwać, że zaistnieje konieczność zwiększenia dawki w porównaniu z dawką, którą podawano na początku długotrwałej infuzji. Należy rozważyć zwiększenie dawki, jeżeli objawy tętniczego nadciśnienia płucnego utrzymują się lub wystąpiły ponownie po początkowej poprawie. Szybkość infuzji należy zwiększać jednorazowo o 1 do 2 nanogramów/kg mc./min w odstępach czasu wystarczających dla oceny reakcji klinicznej pacjenta; odstępy takie powinny wynosić co najmniej 15 minut. Po ustaleniu nowej szybkości infuzji należy obserwować pacjenta i monitorować jego ciśnienie krwi w pozycji stojącej i leżącej oraz częstość akcji serca przez kilka godzin, aby upewnić się, że nowa dawka jest tolerowana.</p> <p>W trakcie długotrwałej infuzji wystąpienie zależnych od dawki objawów farmakologicznych (podobnych do objawów obserwowanych w czasie krótkotrwałego</p>

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Epoprostenol/Veletri/0,5 mg/1,5 mg/proszek do sporządzenia roztworu do infuzji
Przeciwwskazania	<p>podawania w celu określenia zakresu dawek) może wymagać zmniejszenia szybkości infuzji. Jednakże objawy niepożądane mogą czasami ustąpić bez zmiany dawkowania. Dawkowanie powinno być zmniejszane stopniowo, o 2 nanogramy/kg mc./min, w odstępach 15-minutowych lub dłuższych, aż do ustąpienia objawów ograniczających dawkę. Należy unikać nagłego odstawienia produktu Veletri® lub gwałtownego, znacznego zmniejszenia szybkości infuzji z uwagi na ryzyko ostrego nawrotu objawów (efektu odbicia), który może prowadzić do zgonu pacjenta. Z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia pacjenta (np. utrata świadomości, zapaść itp.) szybkość infuzji powinna być zmieniana wyłącznie na polecenie lekarza.</p> <p>Produkt leczniczy Veletri® jest przeciwwskazany u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sacharoza, arginina, sodu wodorotlenek); • z zastoinową niewydolnością serca spowodowaną ciężką dysfunkcją lewej komory. <p>Produktu Veletri® nie wolno stosować długotrwale u pacjentów, u których w czasie określania zakresu dawek wystąpił obrzęk płuc.</p>

9.3.2. Iloprost [69]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę iloprostu na podstawie ChPL Ventavis®.

Tabela 28. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (iloprost) [69]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Iloprost/Ventavis/10 µg/ml, 20 µg/ml roztwór do nebulizacji
Grupa ATC	B01A C11 – Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi z wyjątkiem heparyny
Mechanizm działania	<p>Iloprost, substancja czynna produktu Ventavis, jest syntetycznym analogiem prostacykliny. W badaniach <i>in vitro</i> zaobserwowano następujące działania farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hamowanie agregacji płytek krwi, przylegania płytek krwi i reakcji uwalniania • Rozszerzenie tętniczek i żyłek • Wzrost gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie podwyższonej przepuszczalności naczyń wywołanej przez mediatory, takie jak serotonina lub histamina w krążeniu w najmniejszych naczyniach • Stymulacja endogennego potencjalnego działania fibrynolitycznego.
Wskazanie	<p>W celu poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u dorosłych pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Rozpoczynając leczenie produktem Ventavis pierwsza dawka iloprostu podawana w inhalacji powinna wynosić 2,5 mikrograma podawanego przez ustnik nebulizatora. W przypadku dobrej tolerancji dawkę należy zwiększyć do 5 mikrogramów iloprostu i utrzymać takie dawkowanie. W przypadku słabej tolerancji dawki 5 mikrogramów dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma iloprostu.</p> <p>Dawka dobową</p> <p>Dawkę przeznaczoną na jedną inhalację, należy podawać 6 do 9 razy na dobę, zgodnie z indywidualnymi potrzebami i tolerancją pacjenta.</p> <p>Czas trwania leczenia</p> <p>Czas trwania leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta i oceny lekarza. W przypadku pogorszenia się stanu zdrowia pacjentów podczas stosowania tego leczenia, należy rozważyć dożylnie leczenie prostacykliną.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Iloprost/Ventavis/10 µg/ml, 20 µg/ml roztwór do nebulizacji
	<ul style="list-style-type: none"> • Stany, w których wpływ produktu Ventavis na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy); • Ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa; • Zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • Niewyrównana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza; • Ciężkie zaburzenia rytmu serca; • Zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przemijające niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą zarostową żył; • Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego nie związane z nadciśnieniem płucnym.

9.3.3. Treprostynil [71]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę treprostynilu na podstawie ChPL Remodulin®.

Tabela 29. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (treprostynil) [71]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Treprostynil/Remodulin/5 mg/ml, roztwór do infuzji
Grupa ATC	B01A C21 – Inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny
Mechanizm działania	Treprostynil jest analogiem prostacykliny. Produkt leczniczy powoduje bezpośrednie rozszerzenie naczyń krwionośnych w krążeniu płucnym i dużym krążeniu tętniczym, oraz zmniejsza agregację płytek.
Wskazanie	Leczenie samoistnego lub dziedzicznego tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) w celu poprawienia tolerancji wysiłkowej i objawów chorobowych u pacjentów, znajdujących się w III czynnościowej klasie wg NYHA (ang. <i>New York Heart Association</i>)
Dawkowanie i sposób podania	<p>Rozpoczęcie leczenia u pacjentów, którzy nie są obecnie leczeni żadną formą prostacykliny</p> <p>Leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarskim w warunkach umożliwiających zapewnienie intensywnej opieki medycznej. Zalecana początkowa dawka infuzji wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana powinna być zmniejszona do 0,625 ng/kg mc./min.</p> <p>Zmiany dawkowania: Dawkę infuzji należy zwiększać, pod nadzorem lekarza, w przyrostach 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie w przyrostach 2,5 ng/kg mc./min na tydzień. Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie pod nadzorem lekarza, w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, po której objawy choroby się zmniejszają i, która jest dobrze tolerowana przez pacjenta.</p> <p>Sposób podawania:</p> <p>W ciągłej infuzji podskórnej za pomocą podskórnego cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej lub w ciągłej infuzji dożylniej za pomocą cewnika założonego do żyły centralnej przy użyciu przenośnej pompy infuzyjnej (może być również tymczasowo podawany za pomocą kaniuli założonej do żyły obwodowej, najlepiej umieszczonej w dużej żyły).</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Znana nadwrażliwość na treprostynil lub którąkolwiek substancję pomocniczą. • Nadciśnienie płucne, związane z chorobą zarostową żył. • Zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca. • Ciężka niewydolność wątroby (stopień C wg skali Child-Pugh). • Czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie lub inny rodzaj krwawienia.

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Treprostynil/Remodulin/5 mg/ml, roztwór do infuzji
	<ul style="list-style-type: none">• Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.• Ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy; nieleczona niewydolność serca, ciężka arytmia; epizody naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie, udar) w ciągu ostatnich trzech miesięcy

9.4. Stan finansowania alternatywnych technologii medycznych w ramach leczenia PAH w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych (SIL, TRE, ILO, EPO) oraz ERA (bosentan, macytentan) stosowanych w leczeniu PAH na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r. [74].

Tabela 30. Refundowane preparaty zawierające sildenafil, iloprost, treprostynil, epoprostenol, bosentan, macytentan [74]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Sildenafil	Granpidam, tabletki powlekane, 20 mg	90 szt.	5055565731932		850,50	B.31.	bezpłatny	0
	Remidia, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	5903060610545		1134,00	B.31.	bezpłatny	0
	Revatio, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g (but.)	5909990967780	1076.0, Sildenafilum	705,60	B.31.	bezpłatny	0
	Revatio, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	5909990423040		1134,00	B.31.	bezpłatny	0
	Sildenafil Zentiva, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	5909991355715		510,30	B.31.	bezpłatny	0
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,5 mg	1 fioł.po 0,5 mg	05909991089085	1130.0, Epoprostenol	102,06	B.31.	bezpłatny	0
	Veletri, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1,5 mg	1 fioł.po 1,5 mg	05909991089092		306,18	B.31.	bezpłatny	0
Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp.po 1 ml	5909990609079	1063.0, Iloprost	1417,50	B.31.	bezpłatny	0
	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml	42 szt.	5908229300633		1891,31	B.31.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 szt. (1 fioł.po 20 ml)	5909990046805	1083,0, Treprostynilum	10 183,32	B.31.	bezpłatny	0
	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 szt. (1 fioł.po 20 ml)	5909990046850		24 176,88	B.31.	bezpłatny	0
	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 szt. (1 fioł.po 20 ml)	5909990046867		44089,92	B.31.	bezpłatny	0
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	56 tabl.	5909991102807	1056,0, Bosentan	737,10		bezpłatny	0
	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991102869		1474,20		bezpłatny	0
	Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991100063		1360,80	B.31.	bezpłatny	0
Macytentan	Bosentan Sandoz GmbH, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	05907626708004		1474,20		bezpłatny	0
	Opsumit, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	764011931133	1139,0, Macytentan	10791,80	B.31.	bezpłatny	0

10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. 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.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Uptravi® (seleksypag), 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600 mikrogramów, tabletki powlekane [EMA, data ostatniego dostępu: 8.11.2019 r.].
5. Szczeklik 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. s. 439-449.
6. Galiè N, Humbert M, Vachery JL, Gibbs S, Lang I, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119.
7. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50.
8. Kopeć G. Tętnicze nadciśnienie płucne. Diagnostyka i leczenie. Wydanie I Warszawa 2016.
9. Program Lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)”.
10. <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/osrodki-leczace-nadcisnienie-plucne,203>.
11. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Kumar RK, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. JACC 2013; 62 (25), Suppl D: D34-41.
12. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK). Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. Kardiologia Polska 2009; 67:11 (supl.7).
13. Leuchte HH, ten Freyhaus H, Gall H, Halank M, Hoeper MM, Kaemmerer H, Kahler C, Riemekasten G, Ulrich S, Schwaiblmair M, Ewert R. Risikostratifizierung und Verlaufskontrollen bei Patienten mit pulmonary arterieller Hypertonie. Dtch Med Wochenschr 2016; 141: S19-S25.
14. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? Eur Heart J. 2009 Feb;30(3):256-65.
15. Nickel N, Golpon H, Greer M et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J, 2012; 39: 589–596.
16. Kurzyna M. Epidemiologia i leczenie nadciśnienia płucnego w Polsce AD 2015. Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP. Europejskie Centrum w Otwocku. 5 Ogólnopolska konferencja Sekcji Krążenia Płucnego. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. 16-17.10.2015r., Warszawa.
17. [redacted]. Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków 2019.
18. Small M, Piercy J, Cerulli A. Incremental Burden of Disease in Patients Diagnosed with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Monotherapy and Combination Vasodilator Therapy. Adv Ther 2014; 31: 168-179.
19. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004; 351(14): 1425-1436.

20. Lang IM, Gaine SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 630-641.
21. O'Connell C, Amar D, Boucly A, Savale L, Jais X, Chaumais MC et al.: Comparative Safety and Tolerability of Prostacyclins in Pulmonary Hypertension. *Drug Saf* 2016, 39: 287-294.
22. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010; 104(1): 9-21.
23. Davies EW, Llewellyn S, Beaudet A, Kosmas CE, Gin-Sing W, Doll HA. Elicitation of health state utilities associated with the mode of administration of drugs acting on the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 1079-1088.
24. Skoro-Sajer N, Lang I. Selexipag, an orally available IP receptor agonist, in the treatment of pulmonary arterial hypertension: current evidence and future prospects. *Expert Opin on Orphan Drugs* 2017; 5(2): 193-200.
25. Skoro-Sajer N, Lang IM. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin.Pharmacother.* 2014; 15(3): 429-436.
26. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, Romero AJ, Benton WW, Elliott CG, McGoon MD, Benza RL. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest* 2015; 148(4): 1043-1054.
27. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1): 5-29.
28. Aldrighetti et al. The impact of pulmonary arterial hypertension (PAH) on the lives of patients and carers: result from international survey. September 2012. Actelion Pharmaceuticals Ltd.
29. Dupont AG, Van Wilder PB. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *BJCP* 2011; 71(4): 488-496.
30. Guillemin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfstenius H, Fischer A, Lombardi S, Studer S, Ferrari P. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 535-542.
31. Daniels CJ, Studer SM, Rahaghi FF, McConnell JW, Elwing J, Sager JS, Zolty R, Petersen S, Short S, Villaneuva D, Benton WW, Kim NH. Characterization Of Patients Enrolled In RESPIRE, The Registry To Prospectively Evaluate Use Of Ventavis In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *CLINICAL OUTCOMES IN PULMONARY HYPERTENSION. American Thoracic Society; 2013: A5384-A5384. https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2013.187.1_MeetingAbstracts.A5384*
32. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arteria hypertension: the burden of disease and impast on quality of life.*Eur Respir Rev* 2015; 24:621-629.
33. Torbicki A.: Komentarz. W: Referowska M., Leśniak W.: Rozpoznawanie i leczenie nadciśnienia płucnego: podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology i European Respiratory Society 2015. *Med. Prakt.*, 2016; 1: 34-35.
34. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2080-2086.
35. Sitbon O, Jaïs X, Savale L et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*, 2014; 43: 1691-1697.
36. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2012; 40: 874-880.
37. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N et al. for the GRIPHON Investigators: Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2015, 373: 2522-2533.
38. CDER, FDA. The Voice of the Patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's Patients-Focused Drug Development Initiative. Pulmonary Arterial Hypertension. Grudzień, 2014.
39. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klínger JR, Lewis S, Mandel J, Palevsky HI, Rich S, Sood N, Rosenzweig EB, Trow TK, Yung R, Elliott CG, Badesch DB. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2014 Aug;146(2):449-75.

40. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoan MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.
41. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, ; ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009 Apr 28;119(16):2250-94.
42. Hoepfer MH, Apitz ch., Grunig E., et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology* 2018.
43. Leuchte H., ten Freyhaus H., Gall H., et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology* 2018.
44. European Medicines Agency, Streszczenie EPAR dla ogólu społeczeństwa Uptravi, seleksypag, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003774/WCS00207176.pdf.
45. Farber HW, Gin-Sing W. Practical considerations for therapies targeting the prostacyclin pathway. *Eur Respir Rev*. 2016; 25:361-363.
46. Sitbon O., Chin KM., Channick RN., et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension (PAH_ : Insights from the GRIPHON study (ERS 2018 abstract).
47. <http://www.aotm.gov.pl/>
48. <http://www.nice.org.uk>
49. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
50. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
51. <http://www.pbs.gov.au/>
52. <http://www.cadth.ca>
53. <http://www.has-sante.fr/>
54. <https://www.iqwig.de>
55. <http://www.sbu.se>
56. <http://www.awmsg.org/>
57. <http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/drugs/>
58. PHARMAC. PTAC meeting minutes. 5/6 Mai 2016
59. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/700>
60. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation, Selexipag (Uptravi – Actelion Pharmaceuticals Canada Inc.), Indication; Pulmonary Arterial Hypertension, October 26, 2016.
61. Haute Autorite de Sante Commission de la Transparence Avis, selexipag (Uptravi), 25 Octobre 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/uptravi_summary_ct16185.pdf
62. IQWiG-Berichte – Nr. 433, Selexipag (pulmonalarterielle Hypertonie) – Nutzenbewertunggemäß 35a SGB V, Dossierbewertung A16-36, 12.09.2016
63. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3416/selexipag-uptravi-resubmission-final-april-2018-amended-270418-for-website.pdf>
64. CADTH final recommendation, Selexipag (Uptravi – Actelion Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: PAH. 26 October 2016.
65. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=selexipag&opSearch=&lang=fr

66. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/files/selexipag-psd-march-2017.pdf>
67. Charakterystyka produktu leczniczego Bopaho® (bosentan).
68. Charakterystyka produktu leczniczego Revatio® (sildenafil).
69. Charakterystyka produktu leczniczego Ventavis® (iloprost).
70. Charakterystyka produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol).
71. Charakterystyka produktu leczniczego Remodulin® (treprostynil).
72. Charakterystyka produktu leczniczego Adempas® (riociguat).
73. Charakterystyka produktu leczniczego Opsumit® (macytentan).
74. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.
75. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 25;60(13):1192-201.
76. EMA, CHMP Guidelines on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension, London, 22.10.2009.
77. McLaughlin VV., Badesch DB., Delcroix M., et al End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension, *J. Am., Coll Cardiol* 2009, 54, Suppl: s97-s107.
78. Rubin LJ. The 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension: how far is enough? *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Sep 1;186(5):396-7.
79. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):809-18. doi: 10.1056/NEJMoa1213917.
80. Farber HW., Miller DP., McGoon MD., et al. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015, 34:362-368.
81. McLaughlin VV., Hoeper MM., Channick RN., et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. *Journal Of The American College Of Cardiology* 2018, 71(7):752:763.
82. Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011, 4:363–71.
83. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *J Clin Oncol* 1983, 1:710–9.
84. McLaughlin V. Assessing risk and optimizing outcomes – what do the data tell us?. *Achieve more in PAH – translating insights into patient benefits, volume 2*.
85. Kurzyna M, Realizacja Programów NFZ. Leczenie PAH i CTEPH w Polsce w 2016 roku. Prezentacja na 6 Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Poznań, 18-19 listopada 2016 roku [dokument nieopublikowany].
86. Kurzyna M, Leczenie dorosłych pacjentów z nadciśnieniem płucnym w Polsce w 2017 roku, Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Wrocław, 13-14 października 2017 roku [prezentacja].
87. Frost A. et all. Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2018; DOI: 10.1183/13993003.01904-2018. *European Respiratory Journal* 2018; DOI: 10.1183/13993003.01904-2018.
88. Galiè N. et all. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1). pii: 1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018. Print 2019 Jan.
89. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grunig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50(2): 1700740.

90. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Soderberg S, Wikstrom G, Radegran G, SveFph, Spahr. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2017.
91. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, Picard F, de Groote P, Jevnikar M, Bergot E, Chaouat A, Chabanne C, Bourdin A, Parent F, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50(2).
92. Burke JP, Hunsche E, Regulier E, Nagao M, Buzinec P, Drake III W. Characterizing pulmonary hypertension-related hospitalization costs among Medicare Advantage or commercially insured patients with pulmonary arterial hypertension: a retrospective database study. *Am J Manag Care* 2015; 21(3 Suppl): s47-58.
93. Drake W, Buzinec P, Hunsche E, Regulier E, Nagao M. Pulmonary hypertension-related rehospitalizations among Medicare Advantage or commercially insured patients with pulmonary hypertension [Presented at the Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) Nexus meeting, San Antonio, TX, USA, 15–18 October 2013] *J Manag Care Pharm* 2013; 19(8): 681-682.
94. Armstrong I. et al. The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients. *BMC Pulmonary Medicine* volume 19, Article number: 67 (2019).

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Definicje hemodynamiczne PH na podstawie pomiarów wykonywanych w stanie spoczynku [6].....	9
Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia płucnego zgodnie z wytycznymi ESC 2015 oraz 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013 [6, 11].....	11
Tabela 3. Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca i reaktywności naczyń płucnych [6]	16
Tabela 4. Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej zgodnie z ESC 2015 [6]	19
Tabela 5. Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania w PAH [6]... ..	20
Tabela 6. Proponowane metody oceny i czas ich przeprowadzenia w długoterminowej obserwacji chorych z PAH [6, 13].	21
Tabela 7. Klasy czynnościowe WHO przydatne w kwalifikacji do leczenia i monitorowaniu chorych z PAH [5,6].....	22
Tabela 8. Liczba pacjentów z PAH w Polsce [85, 86, 17]	24
Tabela 9. Wielkość populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	25
Tabela 10. Produkty refundowane w leczeniu PAH	37
Tabela 11. Polska praktyka kliniczna w leczeniu PAH na podstawie programu lekowego B.31.....	38
Tabela 12. Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków stosowanych w monoterapii PAH w zależności od klasy czynnościowej wg WHO [6]	40
Tabela 13. Zalecenia dotyczące skuteczności początkowej terapii łączonej w leczeniu PAH w zależności od klasy czynnościowej WHO. Kolejność według skuteczności [6].....	41
Tabela 14. Zalecenia dotyczące skuteczności sekwencyjnej terapii łączonej w leczeniu PAH w zależności od klasy czynnościowej wg WHO. Kolejność według skuteczności i porządku alfabetycznego [6].....	41
Tabela 15. Stratyfikacja ryzyka w PAH [6]	44
Tabela 16. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Uptravi® (seleksypag) [4]	48
Tabela 17. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie	56
Tabela 18. Informacje odnośnie finansowania produktu leczniczego Uptravi® w innych krajach [data on file]	57
Tabela 19. Wskazania rejestracyjne - produkty lecznicze refundowane w Polsce w leczeniu PAH.....	60
Tabela 20. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	68
Tabela 21. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)	69
Tabela 22. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS)	71
Tabela 23. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych ESC/ERS 2015 [6].....	75
Tabela 24. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (sildenafil) [68]	76
Tabela 25. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (bosentan) [67]	77
Tabela 26. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (macyntan) [73]	78
Tabela 27. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (epoprostenol)	78
Tabela 28. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (iloprost) [69]	80
Tabela 29. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (treprostynil) [71].....	81
Tabela 30. Refundowane preparaty zawierające sildenafil, iloprost, treprostynil, epoprostenol, bosentan, macyntan [74].....	83