



**Uchwała 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r.
sprawie finansowania ze środków publicznych
bozentanu (Tracleer[®]), epoprostenolu (Flolan[®]),
iloprostu (Ventavis[®]), syldenafilu (Revatio[®])
i treprostynilu (Remodulin[®]) w leczeniu
tętniczego nadciśnienia płucnego**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych syldenafilu w leczeniu pierwszego rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, a bozentanu i/lub pochodnych prostacykliny dla ograniczonej liczby pacjentów, których leczenie nadzorowane będzie przez konsultanta krajowego, w ramach programu terapeutycznego.

Uzasadnienie rekomendacji

Dostępne wyniki badań wskazują, że leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil, treprostynil) mają porównywalną efektywność kliniczną. Na podstawie opinii eksperta oraz przeprowadzonego badania praktyki klinicznej można stwierdzić, że najczęściej stosowanym w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego lekiem jest syldenafil, który charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i kosztów [1]. Wobec tego w terapii TNP celowe jest stosowanie i finansowanie ze środków publicznych syldenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bozentanu lub pochodnych prostacykliny.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-OZO-078-7688-1/LA/06) z dnia 28 sierpnia 2006r, na podstawie wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego NFZ.

Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP, ang. *pulmonary arterial hypertension* - PAH) obejmuje grupę chorób charakteryzujących się postępującym wzrostem naczyniowego oporu płucnego, prowadzącym do rozwoju niewydolności prawokomorowej i przedwczesnego zgonu. O nadciśnieniu płucnym mówimy wówczas, gdy dochodzi do wzrostu średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w spoczynku powyżej 25 mmHg lub powyżej 30 mmHg podczas wysiłku.

Roczna zapadalność na TNP wynosi 2 do 4 przypadków na milion populacji. Ocenia się, że w Polsce na idiopatyczne TNP zapada rocznie ok. 60 osób.

Chorobowość można oszacować na 15 przypadków na milion dorosłej populacji, w tym w odniesieniu do idiopatycznego TNP – 5,9 przypadków na milion populacji. Odnosząc dane uzyskane we Francji do populacji polskiej chorobowość w odniesieniu do TNP można oszacować na 600 przypadków

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

w skali kraju. Pod opieką sześciu specjalistycznych ośrodków w Polsce pozostaje 308 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Średnia wieku pacjentów (zarówno mężczyzn, jak i kobiet) z pierwotnym TNP wynosi 36,4 lat, przy czym największa częstość zachorowań wśród kobiet przypada na trzecią dekadę życia, zaś u mężczyzn – na czwartą. Kobiety chorują ok. 1,7 razy częściej niż mężczyźni.

Klasycznym objawem TNP jest duszność wysiłkowa powodowana brakiem możliwości zwiększenia pojemności minutowej serca w wyniku przeciążenia prawej komory podczas wysiłku. Ponadto do objawów nadciśnienia płucnego zalicza się zmęczenie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, omdlenia i wzdęcia brzucha. W miarę rozwoju choroby i postępu niewydolności prawokomorowej pojawia się poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe, wodobrzusze, sinica centralna, czasem też sinica obwodowa. Nielezione TNP charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, średnie przeżycie od momentu rozpoznania nie przekracza 3 lat.

Obecna, standardowa terapia

Stosowane leczenie konwencjonalne u pacjentów z TNP obejmuje leki moczopędne, przeciwzakrzepowe, glikozydy naparstnicy i antagonistów kanału wapniowego.

Proponowane terapie

Bozentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny z powinowactwem zarówno do receptorów typu A jak i B, zmniejszającym opór naczyniowy zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca bez zwiększenia częstości akcji serca. EMEA dopuszcza jego stosowanie u pacjentów w III klasie wg klasyfikacji NYHA z ostrzeżeniem, że bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów w wieku poniżej 12 lat nie zostały odpowiednio udokumentowane.

Epoprostenol jest solą prostacykliny. Ze względu na krótki okres biologicznego półtrwania w układzie krążenia jest on podawany w ciągłym wlewie dożylnym. Epoprostenol dopuszczony był do obrotu na terenie Polski (preparat Flolan) w 2 postaciach farmaceutycznych: fiołki zawierające 0,5 i 1,5 mg soli sodowej epoprostenolu pod postacią proszku do sporządzania infuzji dożylnych.

Treprostinil jest trójcyklicznym benzydynowym analogiem epoprostenolu o działaniu rozszerzającym naczynia tętnicze płucne i systemowe oraz hamującym agregację płytek krwi. Stabilność chemiczna treprostinilu umożliwia podawanie go w temperaturze pokojowej w roztworze fizjologicznym. Lek podawany jest dożylnie lub podskórnie.

Iloprost jest analogiem prostacykliny. Stosowany w III klasie wydolności wg NYHA i pod nazwą Ventavis w postaci roztworu do inhalacji (ampułki 1 i 2 ml zawierające po 10 µg/ml). Iloprost występuje także w postaci do stosowania w ciągłym wlewie dożylnym, ale tego rodzaju postać nie została dopuszczona do obrotu w Europie.

Sildenafil jest silnym selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP), enzymu który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Sildenafil stosowany jest do leczenia pacjentów z nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym jako klasa III WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

Skuteczność proponowanych terapii

Przy ocenie skuteczności ocenianych preparatów, założono analizę łącznej populacji pacjentów oraz dwóch podgrup: pacjentów z TNP pierwotnym oraz TNP związanym z innymi chorobami.

Do przeglądu systematycznego włączono 19 badań klinicznych typu RCT. W większości badań pacjenci kontynuowali leczenie konwencjonalne. Na podstawie analizy stwierdzono, że epoprostenol i sildenafil są znamienne skuteczniejsze w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym lub placebo przy ocenie śmiertelności.

Bozentan, epoprostenol, iloprost oraz syldenafil w porównaniu z placebo skutecznie zwiększają wydolność wysiłkową, ocenianą w oparciu o zmianę klasy NYHA/WHO w całej populacji chorych z TNP. Ilorazy szans względem placebo wynosiły dla:

- bozentanu OR=2,25 (95% CI: 1,21; 4,18);
- epoprostenolu : OR=37,99 (95% CI: 8,43; 171,22);
- iloprostu OR=2,25 (95% CI: 1,02; 5,13)
- syldenafilu OR=6,94 (95% CI: 2,78; 17,31).

Wśród pacjentów z pierwotnym TNP szansa wystąpienia powyższego punktu końcowego jest znamienne większa w grupie epoprostenolu OR= 26,44 (95% CI: 4,49; 155,81) i iloprostu (OR= 4,92 (95% CI: 1,19; 28,66)) w porównaniu z placebo. Dla pacjentów z TNP związanym z innymi chorobami istotne statystycznie różnice odnotowano jedynie dla epoprostenolu vs placebo; OR= 65,40 (95% CI: 5,69; 2742,21).

Przy analizie wpływu na wydolność wysiłkową w 6-minutowym teście marszu u pacjentów z TNP stwierdzono poprawę pokonywanego dystansu u pacjentów otrzymujących leki w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wazona różnica średnich (WMD) wynosiła 43,33 m (95% CI: 27,55 do 59,12) dla porównania bozentan względem placebo; 36,4 m dla iloprostu względem placebo; 55,82 m (95% CI: 38,03 do 73,61) dla syldenafilu względem placebo i 16,00 m (95% CI: 4,40 do 27,60) dla treprostynilu względem placebo. Dla pacjentów z pierwotnym TNP znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano w porównaniu epoprostenolu z leczeniem konwencjonalnym: WMD= 46,90 m (95% CI: 17,60; 76,19).

Bezpieczeństwo terapii

W ocenie bezpieczeństwa nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w częstości działań niepożądanych pomiędzy grupami leczonymi bozentanem oraz syldenafilem w stosunku do grup leczonych placebo. W grupach otrzymujących epoprostenol, iloprost i treprostynil znamienne częściej niż w grupach przyjmujących placebo występowały bóle szczęki. W porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo, leczenie epoprostenolem wiązało się z istotnie większą szansą wystąpienia nudności i biegunki, leczenie iloprostem, z częstszymi omdleniami oraz zaczerwienieniami twarzy, zaś treprostynilem, z częstszymi obrzękami, bólem, krwinkami oraz nagłym rozszerzeniem naczyń.

Koszty terapii

Brak analizy kosztów uniemożliwia wskazanie terapii najbardziej efektywnej kosztowo. Syldenafil i iloprost mają najniższą cenę [2].

Wpływ na budżet płatnika

Przewidywane koszty finansowania ze środków publicznych istniejącej praktyki w horyzoncie pięciu lat szacować można w kolejnych latach na: 10,3 mln. zł, 11,67 mln. zł, 12,89 mln. zł, 13,97 mln. zł, 14,92 mln. zł. Po zarejestrowaniu wnioskowanych leków rozkład kosztów stosowania poszczególnych leków (obejmujących jedynie koszt tych leków) wyniósłby:

- bozentan (23,19%),
- epoprostenol (11,21%),
- iloprost (15,38%),
- syldenafil (16,21%),
- treprostynil (33,06%).

Spowodowałyby to wzrost wydatków płatnika publicznego na wnioskowane leki do 22,65 mln zł w pierwszym roku i odpowiednio w kolejnych latach 25,12 mln zł, 28,05 mln zł, 31,05 mln zł, 33,98 mln zł. Łączny koszt leczenia konwencjonalnego i odpowiednio o 32,95 mln zł; 36,8 mln zł; 40,94 mln zł; 45,02 mln zł; 48,9 mln zł.

Dla dwóch alternatywnych scenariuszy – pesymistycznego i optymistycznego – zakres zmian kosztów w wyniku refundowania analizowanych leków w horyzoncie 5 lat wynosi w pierwszym roku analizy od 21,87 mln zł do 23,52 mln zł, zaś w ostatnim odpowiednio – od 28,72 mln zł do 39,91 mln zł. W analizie rozważono także scenariusz oparty na chorobowości docelowej, w którym wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika wynosi od 26,5 mln zł w pierwszym roku, do 60,04 mln zł w piątym.[2]

Uwagi dodatkowe

Należy określić precyzyjne kryteria włączenia i monitorowania osób objętych programem terapeutycznym NFZ, co należałoby powierzyć Konsultantowi Krajowemu ds. kardiologii.

Piśmiennictwo:

1. Bozentan, Epoprostenol, Iloprost, Syldenafil i Treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – Analiza efektywności klinicznej. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa, sierpień 2007
2. T. Hermanowski, E. Kowalik, M. Jakubczyk, M. Niewada. Zastosowanie bosentanu, epoprostenolu, iloprostu, syldenafilu i treprostinilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce - Analiza wpływu na budżet. Akademia Medyczna w Warszawie, Grudzień 2007