



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 72/2016 z dnia 7 marca 2016 roku

w sprawie dostępnych dowodów naukowych w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania trójlekowej terapii skojarzonej: sildenafil (sil) + bosentan (bos) + iloprost (ilo) w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Rada Przejrzystości stwierdza, że w chwili obecnej brak jest bezpośrednich dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej jak również bezpieczeństwa stosowania trójlekowej terapii skojarzonej: sildenafil (SIL) + bosentan (BOS) + iloprost (ILO) w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Rada Przejrzystości zwraca uwagę, że obowiązujące rekomendacje kliniczne (ESC/ERS 2015, ACCP 2014, ACCF 2013) wskazują na zasadność stosowania antagonistów receptora endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 oraz prostanoidów w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III i IV klasie czynnościowej wg WHO, zarówno w leczeniu początkowym, jak również w skojarzeniu. Brak jest jednakże rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do trójleckowego schematu bosentan + sildenafil + iloprost. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się bezpośrednio do terapii trójlekowej (sildenafil + bosentan + iloprost).

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne założenia przyjęte w projekcie opisu programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego iloprostem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, zwraca jednakże uwagę na potrzebę opracowania jednego spójnego programu leczenia nadciśnienia płucnego integrującego wszystkie interwencje stosowane w tym wskazaniu.

Ponadto w przedstawionym projekcie programu Rada proponuje: a) zmienić zapis dotyczący wyłączenie pacjenta z programu: stwierdzenie „Pacjent zostaje wyłączony...” zastąpić wyrażeniem „Lekarz powinien rozważyć wyłączenie pacjenta...”; b) schemat podawania leków – uwzględnić drugą proponowaną wersję; c) punkt 1.2.1 – ograniczyć pacjentów, u których



konieczne jest przeprowadzenie testów wazoreaktywności, do osób z idiopatycznym, polekowym i dziedzicznym nadciśnieniem płucnym, zgodnie z zaleceniami ESC 2015; d) punkt 1.2.2 uzupełnić o stwierdzenie, że wykonanie cewnikowania nie jest konieczne u pacjentów z zespołem Eisenmengera, w przypadku gdy badanie takie było przeprowadzane w przeszłości i pozwoliło na rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.

Uzasadnienie

Analiza dostępnego piśmiennictwa wykazała, że w chwili obecnej brak jest bezpośrednich dowodów pochodzących z badań klinicznych świadczących o skuteczności klinicznej wnioskowanej terapii trójlekowej w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III i IV klasie czynnościowej wg WHO.

Ograniczone dane kliniczne pochodzą z badania Hoeper 2005, w którym u pacjentów stosowano sekwencyjną terapię skojarzoną. Lekiem pierwszego rzutu był bosentan, do którego w razie nieskuteczności dołączano kolejno sildenafil i iloprost. Wśród pacjentów biorących udział w badaniu (16%) otrzymywało terapię trójlekową bosentan + sildenafil + iloprost. W badaniu tym wykazano, że intensyfikacja leczenia w postaci terapii skojarzonej, przy nieskuteczności monoterapii pozwala na stabilizację/poprawę nawet w przypadku bardziej zaawansowanych objawów choroby. Należy jednakże zauważyć, że charakter badania (w szczególności brak odpowiednich grup kontrolnych) nie pozwala na wiarygodną ocenę skuteczności klinicznej leczenia.

Pośrednim dowodem na skuteczność kliniczną proponowanego połączenia są wyniki badań dotyczących innego skojarzenia trójlekowego – epoprostenolu, bosentanu i sildenafilu. Zaobserwowano, że stosowanie wymienionej terapii trójlekowej u pacjentów w III i IV klasie WHO, spowodowało znaczną poprawę czynnościową oraz osiągnięcie 100% 3-letniego przeżycia (vs. oczekiwanego 49%) (Stibon, 2014). Jednakże obserwacyjny charakter badania i brak grupy kontrolnej skłania do ostrożnej interpretacji jego wyników.

Według wytycznych klinicznych (ACCP z 2014 roku, ACCF z 2013 roku, ESC/ERS z 2015 roku, ACCF/AHA z 2009 roku) stosowanie antagonistów receptora endoteliny (bosentan, ambrisentan, macytentan), inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil, tadalafil) oraz prostanoidów (epoprostenol, iloprost, treprostynil) jest rekomendowanym sposobem terapii pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III i IV klasie czynnościowej wg WHO, zarówno w monoterapii, jak również w leczeniu skojarzonym pod postacią sekwencyjnej terapii skojarzonej. Leczenie skojarzone jest dedykowane pacjentom, u których pomimo leczenia nie

udało się osiągnąć kryteriów niskiego ryzyka zgonu. Należy zauważyć, że wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do trójlekowego schematu: bosentan + sildenafil + iloprost. Wytyczne refundacyjne (CDEC-CADTH, Kanada) nie odnoszą się do ocenianego schematu trójlekowego, a jedynie do stosowania leków stanowiących jego składowe. Wytyczne PHARMAC (Nowa Zelandia) nie zalecają finansowania terapii trójlekowych: sildenafil + bosentan + iloprost ani sildenafil + ambrisentan + iloprost.

Rada Przejrzystości akceptuje założenia przedstawionego programu lekowego, zwraca jednakże uwagę na potrzebę opracowania jednego spójnego programu leczenia nadciśnienia płucnego integrującego wszystkie interwencje stosowane w tym wskazaniu. Ponadto Rada proponuje: a) zmienić zapis dotyczący wyłączenia pacjenta z programu: stwierdzenie „Pacjent zostaje wyłączony...” zastąpić wyrażeniem „Lekarz powinien rozważyć wyłączenie pacjenta...”; b) schemat podawania leków – uwzględnić drugą proponowaną wersję; c) punkt 1.2.1 – ograniczyć pacjentów, u których konieczne jest przeprowadzenie testów wazoreaktywności, do osób z idiopatycznym, polekowym i dziedzicznym nadciśnieniem płucnym, zgodnie z zaleceniami ESC 2015; d) punkt 1.2.2 uzupełnić o stwierdzenie, że wykonanie cewnikowania nie jest konieczne u pacjentów z zespołem Eisenmengera, w przypadku gdy badanie takie było przeprowadzane w przeszłości i pozwoliło na rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4600.478.2015.1.DJ z dnia 09.12.2015r., dotyczyło wydania opinii dotyczącej dostępnych dowodów naukowych w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania trójlekowej terapii skojarzonej: sildenafil (SIL) + bosentan (BOS) + iloprost (ILO) w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, z uwzględnieniem obowiązujących w tym zakresie standardów i wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji klinicznych i refundacyjnych wraz ze wskazaniem podstaw, w oparciu o które opracowano powyższe dokumenty oraz równocześnie odniesienia się do projektu opisu programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego iloprostem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) nadciśnieniem płucnym”, opracowanego przez ██████████, zakładającego możliwość stosowania u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym trójlekowej terapii skojarzonej lekami zawierającymi substancje czynne: sildenafil, bosentan i iloprost.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie dostępnych dowodów naukowych w zakresie skuteczności i

bezpieczeństwa stosowania danej technologii, nr AOTMiT-OT-434-27/2015 „Terapia trójlekowa: sildenafil + bosentan + iloprost we wskazaniu: tętnicze nadciśnienie płucne.”. Data ukończenia marzec 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.