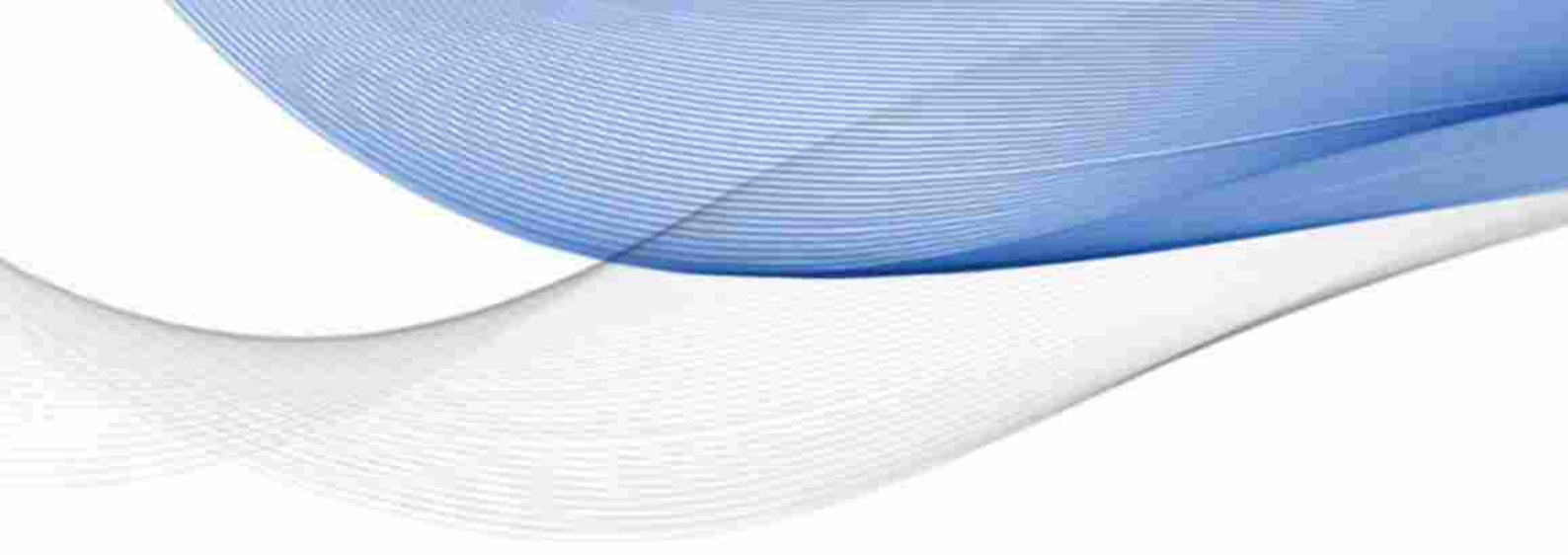




Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	7
1. Cel analizy	10
2. Populacja docelowa.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1 Opis problemu zdrowotnego	12
3.2 Etiologia i patogeneza	13
3.3 Rozpoznanie.....	15
3.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	22
3.4.1 Klasyfikacja i ocena ryzyka.....	25
3.5 Epidemiologia	29
3.5.1 Zapadalność	29
3.5.2 Chorobowość	32
3.5.3 Śmiertelność	35
3.6 Ścieżka pacjenta w Polsce	36
3.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	37
3.8 Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego	48
3.8.1 Ogólne zasady postępowania.....	48
3.8.2 Szlaki terapeutyczne	53
3.8.3 Polska praktyka kliniczna	55
3.9 Niezaspokojone potrzeby kliniczne	58
3.10 Obciążenie chorobą	60
3.11 Wybór populacji docelowej	64
4. Interwencja - sotatercept (Winrevair®)	66
4.1 Charakterystyka interwencji.....	66
4.1.1 Dawkowanie	67
4.1.2 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	69
4.2 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji	70
4.2.1 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	71
4.2.2 Działania niepożądane	71
4.2.3 Przeciwwskazania	73
5. Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach	74
5.1 Wnioskowane warunki refundacji dla sotaterceptu (Winrevair®).....	74
5.1.1 Uzasadnienie grupy limitowej dla leku Winrevair®	75
5.1.2 Wcześniejsze oceny AOTMiT	76
5.1.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	76

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

5.1.4	Refundowane technologie medyczne	81
5.1.5	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	85
6.	Komparator	95
6.1	Uzasadnienie wyboru komparatora	95
6.1.1	Miejsce sotaterceptu w terapii PAH.....	95
6.1.2	Wybór technologii alternatywnej.....	96
6.1.3	Skuteczność obecnie stosowanych terapii i potrzeba ich uzupełnienia	97
7.	Efekty zdrowotne	102
8.	Rodzaj i jakość dowodów	106
9.	Podsumowanie	107
10.	Aneks	108
10.1	Proponowana treść programu lekowego	108
10.2	Klasa zaleceń, Poziom wiarygodności badań	111
Spis rycin		112
Spis tabel		113
Piśmiennictwo		115

Skróty i akronimy

6MWD	Dystans w teście 6-minutowego marszu (ang. <i>6 minute walk distance</i>)
ABG	Gazometria krwi tętniczej (ang. <i>arterial blood gas analysis</i>)
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASI	Inhibitor sygnalizacji aktywiny (ang. <i>activin-signalling inhibitor</i>)
BNP	Peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>B-type natriuretic peptide</i>)
BNP-PL	Ogólnopolska Baza Nadciśnienia Płucnego
BPA	Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (ang. <i>balloon pulmonary angioplasty</i>)
CCB	Blokery kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blockers</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
CHD	Wrodzona wada serca (ang. <i>Congenital heart defect</i>)
CHEST	<i>American College of Chest Physicians</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
cMRI	Rezonans magnetyczny serca (ang. <i>Cardiac magnetic resonance imaging</i>)
CO	Pojemność minutowa/rzut minutowy, (ang. <i>cardiac output</i>)
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CTEPH	Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>)
CTPA	Tomografia komputerowa tętnic płucnych (ang. <i>computed tomography pulmonary angiogram</i>)
DLCO	Pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. <i>diffusing capacity for carbon monoxide</i>)
DPAH	TNP indukowane lekami lub toksynami (ang. <i>drug- or toxin-associated pulmonary arterial hypertension</i>)
dPAP	Ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej (ang. <i>Diastolic pulmonary arterial pressure</i>)
DSA	Angiografia cyfrowa z subtrakcją (ang. <i>Digital subtraction angiography</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
ERA	antagonista receptorów endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonists</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. <i>European Respiratory Society</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
GIM	<i>Global Index Medicus</i>
Hb	Hemoglobina
HF	Niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HFpEF	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HPAH	Dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>heritable pulmonary arterial hypertension</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Dożylnie (ang. <i>intravenously</i>)

IPAH	Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>idiopathic pulmonary arterial hypertension</i>)
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
LHD	Choroba lewej komory serca (ang. <i>left heart disease</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricle ejection fraction</i>)
mPAP	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>mean pulmonary artery pressure</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PH	Nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i>)
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>)
PA	Tętnica płucna (ang. <i>pulmonary artery</i>)
PAH, TNP	Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>)
PAP	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary arterial pressure</i>)
PAVM	Płucne malformacje tętniczo-żylne (ang. <i>Pulmonary Arteriovenous Malformation</i>)
PAWP	Ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary arterial wedge pressure</i>)
PCA	Prostacykliny
PCH	Kapilarna hemangiomatoza płucna (ang. <i>pulmonary capillary hemangiomatosis</i>)
PDA	Przetrwały przewód tętniczy (ang. <i>Patent Ductus Arteriosus</i>)
PDE5	Fosfodiesteraza typu 5 (ang. <i>Phosphodiesterase type 5</i>)
PETCO2	Ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w wydechu końcowym
PFT	Badanie czynnościowe płuc (ang. <i>pulmonary function test</i>)
PHA	Stowarzyszenie nadciśnienia płucnego (ang. <i>pulmonary hypertension association</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PPA	Agonista prostacykliny (ang. <i>prostacyclin pathway agents</i>)
PPH	Pierwotne nadciśnienie płucne (ang. <i>primary pulmonary hypertension</i>)
PO	Poziom odpłatności
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PVD	Choroba naczyń płucnych (ang. <i>pulmonary vascular disease</i>)
PVOD	Zarostowa choroba żył płucnych (ang. <i>pulmonary veno-occlusive disease</i>)
PVR	Naczyniowy opór płucny (ang. <i>pulmonary vascular resistance</i>)
RA	Prawy przedsionek (ang. <i>right atrium</i>)
RAP	Ciśnienie w prawym przedsionku (ang. <i>right arterial pressure</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled clinical trial</i>)
RHC	Cewnikowanie prawej komory serca (ang. <i>Right heart catheterisation</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RV	Prawa komora (ang. <i>right ventricle</i>)
RVEF	Frakcja wyrzutowa (ang. <i>Right Ventricular Ejection Fraction</i>)
SaO2	Saturacja krwi tętniczej tlenem (ang. <i>arterial oxygen saturation</i>)

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

s.c.	Podanie podskórne (ang. <i>subcutaneously</i>)
sGC	Rozpuszczalny stymulator cykazy guanylanowej (ang. <i>soluble guanylyl cyclase</i>)
SoC	Leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>)
sPAP	Skurczowe ciśnienie tętnicy płucnej
SPECT	Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. <i>Single-photon emission computed tomography</i>)
SSc	Twardzina układowa (ang. <i>systemic sclerosis</i>)
SV _{O2}	Saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej (ang. <i>mixed venous oxygen saturation</i>)
TAPSE	Skurczowa ekskursja pierścienia zastawki trójdzielnej
THF- B	Ligand transformujący czynnik wzrostu beta (ang. <i>transforming growth factor-B</i>)
TRV	Prędkość fali zwrotnej trójdzielnej (ang. <i>tricuspid regurgitant velocity</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
USG	Ultrasonografia
V/Q	Wentylacyjno-perfuzyjny (ang. <i>ventilation/perfusion</i>)
VE/VCO ₂	Stosunek wentylacji minutowej do produkcji dwutlenku węgla (ang. <i>ventilatory equivalents for carbon dioxide</i>)
VO ₂	Zużycie tlenu (ang. <i>oxygen consumption</i>)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO-FC	Klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation Functional Class</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
WU	Jednostki Wooda [ang. <i>Wood units</i>]

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych sotaterceptu (Winrevair®) jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH, ang. *pulmonary arterial hypertension*) będących w klasie czynnościowej II lub III wg WHO, u których dotychczasowe leczenie schematem dwulekowym oraz trójkowym jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) jest klasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego, definiowanego jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 20 mmHg w spoczynku w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym oraz opór naczyniowy płucny PVR przekracza 2 WU [WSPH 2024]. PAH jest rzadką, przewlekłą i wysoce postępującą chorobą, która dotyka osoby w każdym wieku, przy czym szczególnie występuje u młodych kobiet. Prowadzi do niewydolności prawej komory serca i ostatecznie do śmierci, jeśli nie jest leczone. Badanie Global Burden of Disease 2019 wykazało, że PAH jest istotnym globalnym obciążeniem zdrowotnym i odpowiadał za około 20% przypadków niewydolności prawej komory serca w 2020 roku [Lancet 2020].

W Europie, szacowana chorobowość pacjentów z PAH wynosi od 30 do 55 osób na milion, natomiast szacowana zapadalność wynosi od 4 do 6 osób na milion mieszkańców.

W Polsce, wg bazy BNP-PL w latach 2020-2023 liczba pacjentów z PAH wyniosła odpowiednio 1276, 1394, 1672 oraz 1951, co wskazuje na tendencję wzrostową zachorowań. Liczba nowo rozpoznanych pacjentów z PAH w 2023 roku wyniosła 970 osób, a liczba nowych przypadków PAH 4,67 mln/rok. Średnia zapadalność dla poszczególnych regionów Polski waha się od 2,23 do 4,63 przypadków na milion mieszkańców rocznie (dane za 2023 rok). Najwyższą zapadalność odnotowano w województwach podlaskim i lubelskim, gdzie wskaźnik wynosi odpowiednio 4,63 i 4,33 przypadków na milion mieszkańców rocznie. Wysokie wartości w tych regionach mogą świadczyć o skuteczniejszych działaniach diagnostycznych oraz o dostępności specjalistycznych ośrodków zajmujących się diagnozowaniem i leczeniem TNP [BNP-PL 2023]. Zróżnicowanie dotyczy także wskaźnika chorobowości, który waha się od 19,8 do 50,3 przypadków na mln mieszkańców na rok. Najwyższy wskaźnik odnotowano w województwie wielkopolskim, a najniższy w województwie lubuskim.

Interwencja i praktyka kliniczna

Obecne terapie PAH skupiają się na łagodzeniu objawów choroby i spowalnianiu jej progresji poprzez rozszerzenie naczyń krwionośnych, jednak nie są w stanie zatrzymać ani odwrócić przebudowy naczyń, która jest główną przyczyną PAH. W Polsce stosowane są leki z trzech grup terapeutycznych:

- Inhibitorów PDE5: sildenafil
- Antagoniści receptorów endotelinowych (ERA): bosentan, macytentan,
- Analogi prostacykliny: epoprostenol, treprostinil, seleksypag.

Aktualnie dostępnych jest wiele leków oraz wiele schematów leczenia, z których wiele często trzeba podać pacjentowi, aby osiągnąć cel terapeutyczny. Możliwa jest eskalacja dawki, zamiana leku na inny, dodanie kolejnego leku (przy terapii dwulekowej). Często ten proces jest trudny oraz wydłużony, w wyniku czego pacjent pozostaje dłużej bez dostosowanego leczenia. Proces ten w wielu przypadkach kończy się na decyzji o podaniu leków przyjmowanych we wlewie dożylnym, które jest uciążliwe dla pacjentów oraz ich rodzin (konieczne jest przeprowadzenie trudnych procedur medycznych, istotne zaangażowanie opiekunów oraz wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych, przykładowo w miejscu wkłucia), a często również na eskalacji dawki tych leków, co poza zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych, również może zwiększać koszty terapii.

Sotatercept to pierwszy w swojej klasie selektywny inhibitor sygnalizacji aktywiny-A, białka z grupy czynników wzrostu TGF- β , który celuje w szlak sygnalizacyjny Activin/BMPRII, odgrywa rolę w regulacji stanu zapalnego, proliferacji komórek i homeostazie tkanek. Wprowadzenie sotaterceptu jako terapii dodanej do terapii dwulekowej oraz trójkowej wydaje się kluczowe ze względu na trudność w osiągnięciu zamierzonych efektów terapeutycznych (np. poprawę w zakresie zdolności do wysiłku, klasyfikacji funkcjonalnej WHO oraz zmniejszenie ryzyka pogorszenia stanu klinicznego) w obecnie stosowanym schemacie leczenia. Spośród pacjentów stosujących terapię dwulekową i trójkową w klasach II i III WHO, około 60% doświadcza niepowodzenia lub nietolerancji obecnej terapii [BIA Sotatercept 2025].

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Wprowadzenie sotaterceptu do terapii leczenia PAH ma na celu rozszerzenie obecnych standardów leczenia poprzez działanie na główne mechanizmy choroby, takie jak przebudowa naczyń oraz nadmierna proliferacja komórek ścian naczyń. Dzięki temu lek ten może nie tylko poprawić krótkoterminowe wskaźniki ryzyka, ale również spowolnić postęp choroby i poprawić długoterminowe wyniki kliniczne, w tym zahamowanie pogarszania się funkcji prawej komory serca oraz wydłużenie przeżycia pacjentów.

Lek Winrevair® (sotatercept) posiada status leku sierocę nadany przez EMA. Stosowany jest w skojarzeniu z innymi terapiami w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u osób dorosłych. W przebiegu PAH obserwuje się m.in. zwiększone ciśnienie krwi w tętnicach płucnych. Dochodzi również do patologicznej przebudowy ścian naczyń tętniczych i ich zwężenia, co utrudnia sercu pompowanie krwi przez te naczynia i prowadzi do wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, zawroty głowy i trudności w oddychaniu. Lek Winrevair działa przyczynowo, wpływając na procesy odpowiedzialne za zwężenie tętnic płucnych. Ułatwia to sercu pompowanie krwi do płuc i poprawia zdolność do aktywności fizycznej.

Rekomendacje refundacyjne i kliniczne

W przeprowadzonym wyszukiwaniu rekomendacji odnaleziono wytyczne, które uwzględniły terapię sotaterceptem w swoich zaleceniach. Do 27 marca 2025 roku cztery z nich, kanadyjska CADTH, francuska HAS, niemiecka G-BA oraz czeska SUKL, wydały pozytywne rekomendacje refundacyjne, a agencja NICE oraz irlandzka NCPE są w trakcie przygotowań rekomendacji. Agencja CADTH oparła swoją decyzję na wynikach badania STELLAR, które wykazało poprawę dystansu 6-minutowego marszu oraz funkcji pracy prawej komory serca pacjentów. Czechy uznały sotatercept, jako terapię wyróżniającą się wysoką skutecznością, unikalnym mechanizmem działania i korzystnym profilem bezpieczeństwa, co potwierdziły badania oraz opinie międzynarodowych agencji. G-BA, opierając się na analizie IQWiG (2024), uznała dodatkową korzyść ze stosowania leku Winrevair® w skojarzeniu z innymi terapiami PAH, na podstawie wyników badania STELLAR. Organizacja HAS umożliwiła wcześniejszy dostęp do sotaterceptu w ramach terapii trójkowej.

Wśród rekomendowanych terapii wymienia się: Inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5), sildenafil, tadalafil, agoniści receptorów prostacykliny, epoprostenol, treprostinil, seleksypag, antagoniści receptorów endoteliny (ERA), bosentan, ambrisentan, macytentan, stymulatory rozpuszczalnej cykazy guanylowej (sGC) riociguat.

Nie wszystkie substancje wymieniane w rekomendacjach są w Polsce stosowane i refundowane. Przykładem leków obecnych w rekomendacjach, a nieposiadających refundacji są ambrysentan (antagonista receptora endotelinowego), tadalafil (inhibitor fosfodiesterazy typu 5) oraz beraprost (analog prostacykliny). Substancje zalecane, ale nie refundowane w Polsce, nie będą przedmiotem niniejszych analiz farmakoekonomicznych.

Sotatercept, jako nowo zatwierdzony przez FDA i EMA w 2024 roku lek, został uwzględniony w najnowszych wytycznych WSPH 2024 i przeglądzie Sahay 2024. W wytycznych WSPH uznano go za nowatorską opcję terapeutyczną, zalecaną jako leczenie eskalacyjne u pacjentów, którzy nie osiągnęli niskiego ryzyka po początkowej terapii skojarzonej. Przegląd Sahay 2024, skierowany na populację amerykańską, również wskazuje sotatercept jako istotny element leczenia PAH, uwzględniając jego dostępność i najnowsze dowody naukowe.

Niezaspokojenie potrzeb terapeutycznych

W ogólnopolskiej bazie nadciśnienia płucnego - BNP-PL na dzień 31.08.2023 roku przedstawiono informacje o populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym stosujących leczenie skojarzone. W sumie 488 pacjentów korzysta z terapii dwulekowej, a 288 pacjentów z bardziej zaawansowanej terapii trójkowej. Coraz więcej pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym stosuje bardziej złożone schematy leczenia. Dane z BNP-PL wskazują na spadek liczby pacjentów korzystających z monoterapii (z 47% w 2020 roku do 33% w 2023 roku) oraz wzrost udziału terapii podwójnej (z 35% w 2020 roku do 44% w 2023 roku) i potrójnej (z 18% w 2020 roku do 23% w 2023 roku).

Dodatkowym wyzwaniem są poważne i częste działania niepożądane, a także uciążliwe schematy dawkowania (m.in. pompy do podawania dożylnego) i podawania leków ukierunkowanych na szlak prostacykliny, co prowadzi do wysokiego odsetka przerwania leczenia. Pomimo dostępności zatwierdzonych terapii rozszerzających naczynia, niewielu pacjentów osiąga zalecany przez wytyczne cel terapeutyczny, jakim jest niski stopień ryzyka, co negatywnie wpływa zarówno na ich przeżycie, jak i jakość życia.

Kategoria dostępności

Preparat Winrevair® (sotatercept) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach istniejącego programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Lek ten uzyskał status leku sierocę oraz jako jedyny otrzymał oznaczenie PRIME w Unii Europejskiej i został oceniony i zatwierdzony przez FDA jako terapia przełomowa (*breakthrough therapy* - „fast track” assessment).

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

procedure). PRIME to program uruchomiony przez Europejską Agencję Leków (EMA) w celu zwiększenia wsparcia dla opracowywania leków ukierunkowanych na niezaspokojone potrzeby medyczne.

Sotatercept byłby stosowany jako terapia dodana do optymalnej terapii podstawowej w leczeniu PAH u dorosłych pacjentów z II lub III klasą czynnościową WHO-FC, u których dotychczasowe leczenie schematem dwulekowym oraz trójkowym jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

1. Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z objęciem finansowaniem w ramach środków publicznych sotaterceptu (Winrevair®) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. PAH, pulmonary arterial hypertension), u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową (ang. FC, Functional Class) II do III wg WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu- lub trójkowej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w schemacie PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania sotaterceptu w docelowej populacji chorych:

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

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2. Populacja docelowa

Leczenie sotaterceptem zgodnie z wnioskiem refundacyjnym obejmuje dorosłych pacjentów z klasą czynnościową od II do III według klasyfikacji WHO (II-III WHO-FC) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Winrevair® „Produkt leczniczy Winrevair, w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. PAH, pulmonary arterial hypertension), jest wskazany do stosowania w leczeniu PAH u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową (ang. FC, Functional Class) II do III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej”.

3. Problem zdrowotny

3.1 Opis problemu zdrowotnego

Nadciśnienie płucne (pulmonary hypertension - PH) jest zaburzeniem patofizjologicznym, w którym stwierdza się nieprawidłowo wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej PAP wynoszące > 20 mm Hg w spoczynku w oznaczeniu za pomocą cewnikowania prawego serca (RHC) [WSPH 2024]. Stan ten może być spowodowany przez choroby serca, płuc lub naczyń płucnych. Ze względu na złożoność patofizjologiczną postępowanie w przypadku PH wymaga wielodyscyplinarnego i całościowego podejścia. Pacjenci z nadciśnieniem płucnym mogą aktywnie uczestniczyć w leczeniu poprzez edukację, regularne wizyty u lekarza, monitorowanie objawów, przestrzeganie zaleceń, zdrowy styl życia oraz wsparcie emocjonalne. Ważna jest też świadomość sytuacji nagłych i rozważenie udziału w badaniach klinicznych [ESC 2022]. W Tab. 1 przedstawiono definicje hemodynamiczne PH.

Tab. 1 Hemodynamiczne definicje nadciśnienia płucnego [ESC/ERS 2022]

Definicja	Charakterystyka
PH	mPAP >20 mm Hg w spoczynku
przedwłośniczkowe PH	mPAP >20 mm Hg, PAWP ≤15 mm Hg, PVR >2 WU
izolowane pozawłośniczkowe PH	mPAP >20 mm Hg, PAWP >15 mm Hg PVR ≤2 WU
złożone poza- i przedwłośniczkowe PH	mPAP >20 mm Hg, PAWP >15 mm Hg PVR ≥2 WU
wysiłkowe PH	powysiłkowe uniesienie krzywej mPAP/CO do >3 mm Hg/l/min
Skróty: CO - rzut serca; mPAP - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAWP - ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej; PH - nadciśnienie płucne; PVR -naczyniowy opór płucny; WU - jednostki Wooda	

Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH jest sklasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego i należy do 1. grupy spośród 5 podstawowych grup etiologicznych w klasyfikacji klinicznej PH. PAH jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH naczyniowym oporem płucnym >2 jednostek Wooda (WU), przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH [WSPH 2024]. PAH spełniło kryteria europejskie dla statusu leku sierocego jako choroba długotrwale wyniszczająca, skracająca przewidywaną długość życia, z częstością występowania 1,4 na 10 000 osób, co mieści się poniżej progu EMA (<5 na 10 000 osób) [EMA 2021, EMA Orphan 2023].

PAH rozpoczyna się w tętnicach płucnych, gdzie brak równowagi między pro proliferacyjnym sygnałem Activin A a anty-proliferacyjnym sygnałem BMP prowadzi do hiperproliferacji komórek naczyniowych, co jest czynnikiem napędzającym postęp choroby. Ten brak równowagi powoduje patologiczne przebudowywanie ściany tętnicy płucnej, zwężenie światła tętnicy, zwiększenie oporu naczyniowego w płucach, a w konsekwencji wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej oraz dysfunkcję prawej komory serca (ESC/ERS 2022, Hoeper 2023).

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Przebudowa naczyń krwionośnych charakteryzuje się dysfunkcją komórek mięśni gładkich i śródbłonna, co prowadzi do postępującej maskularyzacji, niedrożności i zwężenia naczyń krwionośnych. Zwężenie naczyń zwiększa ciśnienie w tętnicy płucnej (PAP), co obciąża prawą komorę serca (RV) i ostatecznie powoduje jej dysfunkcję. Proces ten, określany jako przebudowa naczyń płucnych, napędza postęp choroby, prowadząc do obniżonej przeżywalności i pogorszenia jakości życia (QoL). Nadciśnienie tętnicze płucne zostało zidentyfikowane jako jedna z głównych przyczyn niewydolności prawej komory serca w badaniu Global Burden of Disease (GBD 2019), systematycznej ocenie globalnych trendów epidemiologicznych, która uznaje PAH za znaczące obciążenie zdrowotne na świecie. Szacuje się, że w 2020 roku około 20% przypadków niewydolności prawej komory serca było spowodowanych PAH (Lancet 2020).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje kod I27 (inne zespoły sercowo-płucne ang. *other pulmonary heart diseases*), z podtypem I27.0 (pierwotne nadciśnienie płucne, PPH ang. *primary pulmonary hypertension*) [Remedium 2024].

3.2 Etiologia i patogeneza

Wyróżnia się pięć różnych grup PH, opartych na różnej etiologii nadciśnienia płucnego: 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), przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (grupa 4) oraz nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach (grupa 5). Klasyfikację kliniczną nadciśnienia płucnego przedstawiono w Tab. 2 [MP2023, PHA 2024].

Tab. 2 Klasyfikacja nadciśnienia płucnego [MP 2023, ESC 2022]

Grupy etiologiczne nadciśnienia płucnego ^a
Grupa 1 - tętnicze nadciśnienie płucne
1.1. idiopatyczne 1.1.1. bez odpowiedzi w próbie wazoreaktywności 1.1.2. z dobrą odpowiedzią w próbie wazoreaktywności
1.2. dziedziczne - wywołane mutacjami ^b
1.3. wywołane przez leki lub toksyny ^b
1.4. związane z: 1.4.1. chorobami tkanki łącznej 1.4.2. zakażeniem HIV 1.4.3. nadciśnieniem wrotnym 1.4.4. wadami wrodzonymi serca 1.4.5. schistosomozą
1.5. tętnicze nadciśnienie płucne z cechami zarostowej choroby żył płucnych (PVOD) i/lub hemangiomatozy kapilarnej płucnej (PCH)
1.6. przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków
Grupa 2 - nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca
2.1. niewydolność serca 2.1.1. z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory 2.1.2. ze zmniejszoną ($\leq 40\%$) lub łagodnie zmniejszoną (41-49%) frakcją wyrzutową lewej komory^c
2.2. wady zastawkowe
2.3. wrodzone/nabyte choroby sercowo-naczyniowe prowadzące do pozawłośniczkowego nadciśnienia płucnego
Grupa 3 - nadciśnienie płucne w następstwie chorób i/lub hipoksji

Grupy etiologiczne nadciśnienia płucnego ^a
3.1. przewlekła obturacyjna choroba płuc 3.2. śródmiąższowe choroby płuc 3.3. inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi 3.4. zespoły hipowentylacji 3.5. hipoksja u osób bez choroby płuc (PH. przewlekłe przebywanie na dużych wysokościach) 3.6. anomalie rozwojowe płuc
Grupa 4 - nadciśnienie płucne związane ze zwężeniem tętnic płucnych
4.1. przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne 4.2. zwężenie tętnic płucnych o innej przyczynie ^d - mięsaki (o dużej lub pośredniej złośliwości), angiosarcoma, inne nowotwory złośliwe (PH. rak nerki, macicy, germinalny jądra), nowotwory niezłośliwe (PH. mięśniak macicy), zapalenie tętnic bez choroby tkanki łącznej, wrodzone zwężenia tętnic płucnych, pasożyty (hydatidosis)
Grupa 5 - Nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach
5.1. zaburzenia hematologiczne ^e - dziedziczna lub nabyta przewlekła niedokrwistość hemolityczna, przewlekłe choroby mieloproliferacyjne 5.2. choroby układowe ^f - sarkoidoza, histiocytoza z komórek Langerhansa, neurofibromatoza typu 1 5.3. choroby metaboliczne ^g - glikogenozy, choroba Gauchera 5.4. przewlekła niewydolność nerek (leczona lub nieleczona hemodializą) 5.5. nowotworowa mikroangiopatia zakrzepowa płuc 5.6. włókniejące zapalenie śródpiersia

a-przyjęta w Evian (1998), zmodyfikowana w Wenecji (2003) i w Dana Point (2008), zmodyfikowana przez European Society of Cardiology (2022)

b-Chorzy z tej grupy mogą wykazywać dobrą ostrą odpowiedź w badaniu wazoreaktywności

c- bLVEF dla HF z obniżoną LVEF: ≤ 40%, dla HF z łagodnie obniżoną LVEF: 41-49%

d-Do innych przyczyn niedrożności tętnic płucnych należą: mięsaki. (wysokiego lub pośredniego stopnia złośliwości lub naczyńiakomięsaki), inne nowotwory złośliwe (PH. rak nerki, rak macicy, nowotwory z tkanek zarodkowych jąder), nowotwory niezłośliwe (PH. mięśniaki macicy), wrodzone zwężenia tętnic płucnych, hydatidoza

e-W tym dziedziczna i nabyta przewlekła niedokrwistość hemolityczna oraz przewlekłe zaburzenia mieloproliferacyjne

f-Łącznie z sarkoidozą, płucną histiocytozą z komórek Langerhansa oraz neurofibromatozą typu 1

g-W tym choroby spichrzeniowe glikogenu i choroba Gauchera.

Skróty: HF (heart failure) - niewydolność serca, HIV (human immunodeficiency virus) - wirus ludzkiego niedoboru odporności, LVEF (left ventricle ejection fraction) - frakcja wyrzutowa lewej komory, PAH (pulmonary arterial hypertension) - tętnicze nadciśnienie płucne, PCH (pulmonary capillary haemangiomatosis) - kapilarna hemangiomatoza płucna, PH (pulmonary hypertension) - nadciśnienie płucne, PVOD (pulmonary veno-occlusive disease) - choroba zarostowa żył płucnych.

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) jest rzadką, przewlekłą i postępującą chorobą, która znacząco skraca życie i obniża jego jakość. Dotyka osób w każdym wieku, ale szczególnie młodych kobiet. Główną przyczyną PAH jest proliferacja naczyń płucnych, prowadząca do patologicznego przebudowania ściany tętnic i prawej komory serca [Delcroix 2015].

Proces ten obejmuje wzrost liczby komórek mięśni gładkich tętnic płucnych (PASMCs) i dysfunkcję komórek śródbłonna, co powoduje pogrubienie warstwy wewnętrznej (łac. *intimy*) i środkowej (łac. *medii*) naczyń mięśniowych oraz pojawienie się komórek mięśniowych w tętniczkach przedwłośniczkowych [Prins 2016, Leber 2022].

Patologiczne zmiany w PAH obejmują również mięśniową przebudowę ścian prawej komory, poszerzenie jamy prawego serca, zamknięcie i zwężenie naczyń krwionośnych, co prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego płucnego (PAP). Zwiększone PAP obciąża prawą komorę serca, powodując jej osłabienie, dysfunkcję, a ostatecznie niewydolność i śmierć. Choroba prowadzi do poważnego pogorszenia jakości życia i niskich wskaźników przeżycia [Kopeć 2020].

Patogeneza PAH jest procesem wieloczynnikowym, w którym kluczową rolę odgrywa patologiczna przebudowa naczyń płucnych, wywołana przez nieprawidłową angiogenezę, zaburzenia metaboliczne, mutacje genetyczne, uszkodzenia DNA oraz dysfunkcję komórek śródbłonna. Dysfunkcja ta prowadzi do nadmiernej proliferacji i oporności na apoptozę komórek

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

naczyń płucnych, co skutkuje zwężeniem lub zamknięciem światła małych tętnic płucnych, wzrostem oporu naczyniowego płuc (PVR) oraz średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) [Levine 2020].

Jednym z kluczowych mechanizmów molekularnych w PAH jest zaburzenie szlaków sygnalizacyjnych rodziny TGF- β , obejmujących receptor BMP typu 2 (BMPRII) i receptor aktywiny typu IIA (ActRIIA). Obniżona aktywność BMPRII, która w warunkach fizjologicznych działa przeciwproliferacyjnie, przyczynia się do nadmiernej proliferacji komórek mięśni gładkich i śródbłonna. Jednocześnie aktywina A, wiążąca się z receptorem ActRIIA, promuje sygnalizację prozapalną i proproliferacyjną. U pacjentów z PAH obserwuje się podwyższone poziomy aktywiny A, która koreluje z nasileniem przebiegu choroby i stanowi niezależny wskaźnik przeżywalności [Ryanto 2021].

Procesy te dodatkowo potęgują obecność czynników zapalnych, takich jak cytokiny prozapalne, autoprzeciwciała oraz nacieki zapalne, które wpływają na przebudowę naczyń. Zaburzenia w równowadze czynników pro- i przeciwzakrzepowych, w tym zmniejszone stężenie prostacykliny i tlenu azotu oraz zwiększona aktywność serotoniny i tromboksanu, sprzyjają powstawaniu zakrzepów. W efekcie postępująca przebudowa naczyń i wzrost oporu naczyniowego prowadzą do przeciążenia, rozstrzeni i dysfunkcji prawej komory serca, co skutkuje obniżeniem rzutu serca i niewydolnością serca [Guignabert 2023, Ryanto 2021].

3.3 Rozpoznanie

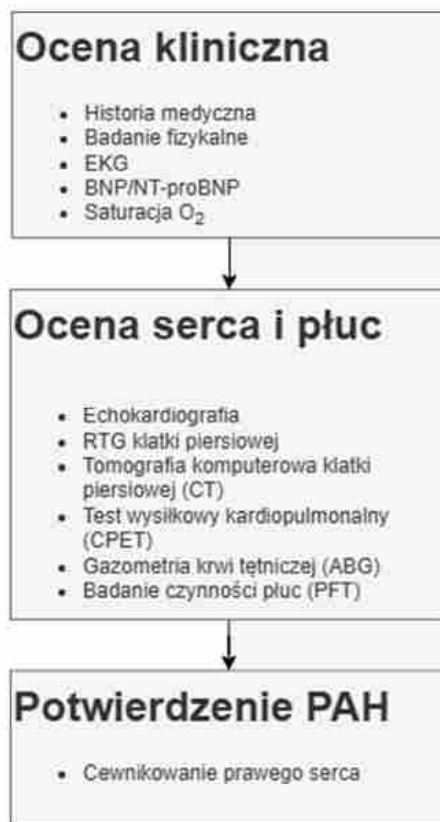
Objawy PAH są mało charakterystyczne, co sprawia, że choroba często jest wykrywana dopiero w zaawansowanych stadiach. Późna diagnoza skutkuje opóźnieniem w rozpoczęciu leczenia, co znacznie pogarsza przebieg choroby. Rzadkość występowania PAH oraz brak doświadczenia większości lekarzy rodzinnych w rozpoznawaniu tej choroby dodatkowo utrudniają jej wczesne wykrycie. Diagnoza PAH opiera się zazwyczaj na wykluczaniu innych schorzeń, co prowadzi do błędnych rozpoznań i niewłaściwego leczenia, zanim pacjenci zostaną skierowani do specjalistów. Do najczęstszych błędnych diagnoz zaliczają się astma, niewydolność serca, POChP, zapalenie oskrzeli, włóknienie płuc, otyłość oraz zapalenie płuc [Maron 2016, Vachiery 2012].

Opóźnienia w diagnozowaniu PAH prowadzą do opóźnienia rozpoczęcia leczenia, co ma poważne konsekwencje dla przebiegu choroby i prognozy. W różnych rejestrach odnotowano, że aż 80% pacjentów jest klasyfikowanych w funkcjonalnej klasie WHO III lub IV w momencie postawienia diagnozy. Brak terminowej i dokładnej diagnozy sprawia, że pacjenci mogą nie otrzymać terapii, która mogłaby uratować ich życie [Vachiery 2016, White 2024, White 2023].

W związku z powyższym diagnostyka PAH wymaga zastosowania różnych badań, takich jak:

- echokardiografia,
- analizy laboratoryjne,
- ocena tolerancji wysiłku
- oraz, w ostatecznym etapie, cewnikowanie prawego serca (RHC) (Ryc. 1).

Ryc. 1 Schemat rozpoznania PAH [Humbert 2022]



Ze względu na trudności w szybkim rozpoznaniu PAH, aktualne wytyczne wprowadzają algorytm diagnostyczny, który zachęca lekarzy, np. pierwszego kontaktu, do przeprowadzenia dokładnej oceny pacjentów z niewyjaśnioną dusznością i pilnego kierowania ich do specjalistów na szczegółowe badania oraz RHC. Algorytm diagnostyczny obejmuje trzy etapy.

Etap 1

Chorzy z PAH zgłaszają się prawdopodobnie w pierwszej kolejności do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, przede wszystkim lekarzy rodzinnych, z nieswoistymi objawami. Diagnostyka wstępna powinna obejmować pełny wywiad chorobowy (oraz rodzinny), staranne badanie przedmiotowe (w tym pomiar ciśnienia tętniczego krwi, tętna oraz pulsoksymetrię), badania krwi w celu oznaczenia stężenia BNP/NT-proBNP oraz EKG spoczynkowe. Pierwszy krok może nasuwać podejrzenie kardiologicznego lub pulmonologicznego podłoża objawów [ESC/ERS 2022].

Etap 2

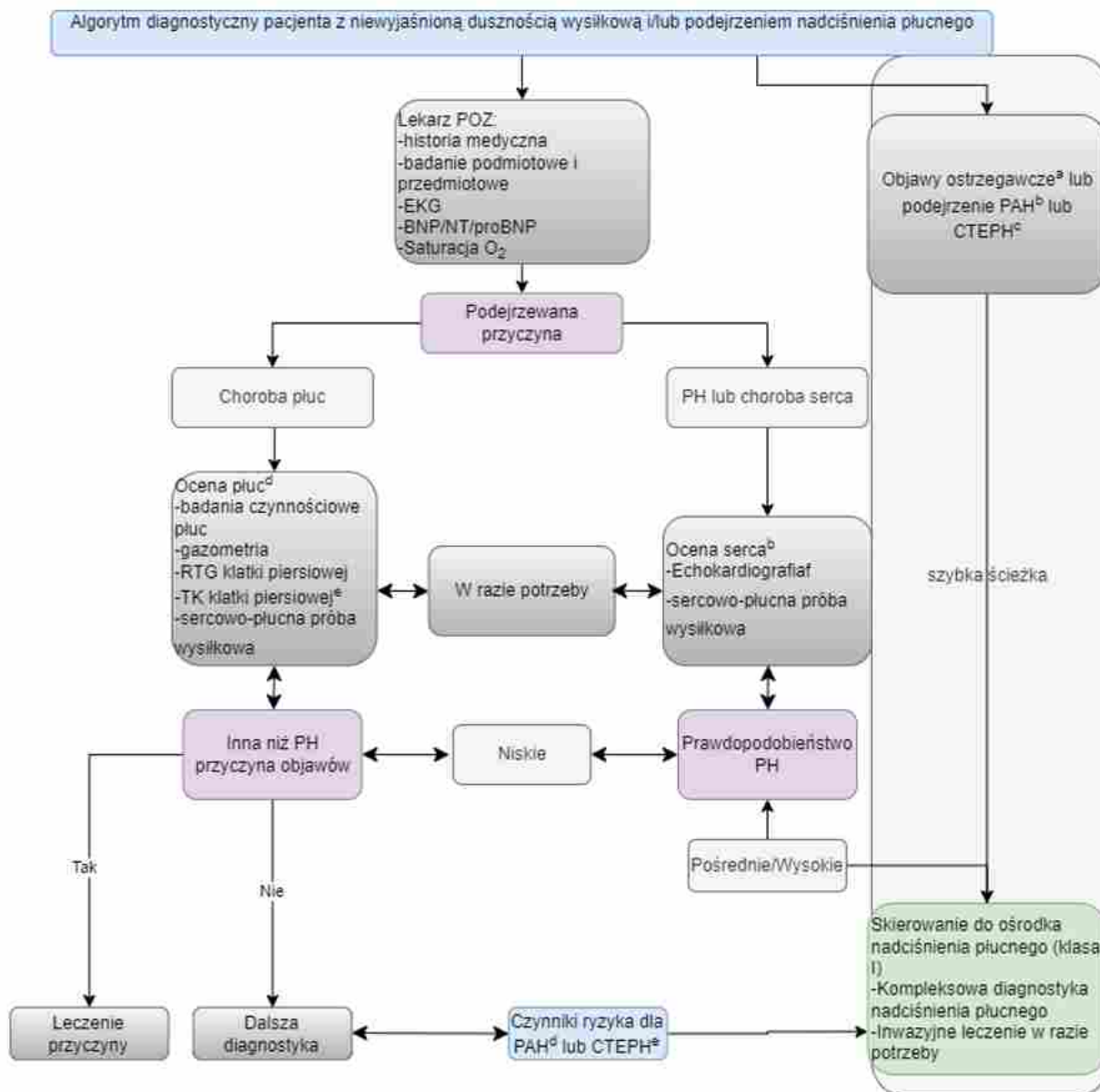
Krok drugi obejmuje klasyczną nieinwazyjną diagnostykę płuc i serca. Spośród wykonywanych badań ważne miejsce w algorytmie diagnostycznym zajmuje badanie echokardiograficzne, które określa poziom prawdopodobieństwa PH, niezależnie od jego etiologii. Ponadto jest to ważny etap w wykrywaniu innych zaburzeń układu krążenia. Na podstawie wstępnej diagnostyki, w przypadku identyfikacji innych przyczyn objawów niż PH i/lub w przypadku niskiego prawdopodobieństwa PH, należy odpowiednio dostosować dalsze postępowanie [ESC/ERS 2022].

Etap 3

W tym etapie pacjenci z PAH są kierowani do ośrodków specjalistycznych na dalsze badania i ocenę [ESC/ERS 2022].

Na Ryc. 2 przedstawiono Algorytm diagnostyczny pacjenta z niewyjaśnioną dusznością wysiłkową i/lub podejrzeniem nadciśnienia płucnego.

Ryc. 2 Algorytm diagnostyczny pacjenta [ESC/ERS 2022, MP 2022]



a-szybka progresja objawów podmiotowych, znacznie upośledzona wydolność fizyczna, stan przedomdleniowy lub omdlenie przy niewielkim wysiłku fizycznym, objawy przedmiotowe niewydolności prawej komory;

b-czynniki ryzyka: choroba tkanki łącznej (szczególnie twardzina układowa), nadciśnienie wrotne, zakażenie HIV, PAH w wywiadzie rodzinnym

c-zatorowość płucna w wywiadzie, wszczepione na stałe urządzenie wewnątrznaczyniowe, choroba zapalna jelit, nadpłytkowość samoistna, stan po splenektomii, stosowanie hormonów tarczycy w dużych dawkach, choroba nowotworowa

d- zgodne z praktyką lekarza

e- w razie podejrzenia CTEPH zalecana angiografia tętnic płucnych metodą TK

BNP – peptyn natriuretyczny typu B, CTEPH – zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne EKG – elektrokardiogram, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, PH – nadciśnienie płucne, RTG – radiogram,

Badania inwazyjne w diagnostyce PAH zwykle przeprowadza się w wyspecjalizowanych ośrodkach. Według ESC/ERS z 2022 roku, złotym standardem w rozpoznawaniu PAH jest cewnikowanie prawej komory serca (RHC). PAH definiuje się jako: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) przekraczające 20 mmHg w spoczynku, opór naczyniowy płucny (PVR) powyżej 2 jednostek Wooda oraz ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP) wynoszące maksymalnie 15 mmHg. Przed postawieniem ostatecznej diagnozy PAH należy wykluczyć inne schorzenia mogące wpływać na wyniki RHC, takie jak choroby płuc czy przewlekła zakrzepowo-zatorowa choroba płucna (CTEPH). Z przeglądu literatury naukowej wynika, że dla pacjentów z PAH w momencie diagnozy dostępne są dane dotyczące mediany oraz zakresu międzykwartylowego (IQR) różnych parametrów hemodynamicznych, które zestawiono w tabeli Tab. 3 [ESC/ERS 2022, Prins 2016, Maron 2021].

Tab. 3 Parametry hemodynamiczne z PAH [ESC/ERS 2022]

Parametr [jednostka]	Mediana (IQR)	Wartości porównawcze dla osób bez PAH
mPAP (mmHg)	49,0 (46,0-53,0)	<20 (w spoczynku)
RAP (mmHg)	8,9 (7,6-9,9)	2-6
PVR (WU)	10,2 (8,7-12,0)	0,3-2,0
PCWP/PAWP (mmHg)	10,0 (9,0-10,3)	≤15
Indeks sercowy (L/min/m ²)	2,5 (2,3-2,7)	2,5-4,0
Pojemność minutowa serca (L/min)	4,3 (4,0-4,6)	4-8
Tętno (bpm)	79,3 (79,0-81,0)	-

Skróty: bpm - liczba uderzeń serca na minutę (beats per minute); mPAP - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mean pulmonary arterial pressure); PAH - tętnicze nadciśnienie płucne (pulmonary arterial hypertension); PAWP - ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (pulmonary arterial wedge pressure); PCWP - ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (pulmonary capillary wedge pressure); PVR - opór naczyniowy płucny (pulmonary vascular resistance); RAP - ciśnienie w prawym przedsionku (right atrial pressure).

Badanie krwi i immunologia

Początkowa ocena diagnostyczna pacjentów z nowo zdiagnozowanym nadciśnieniem płucnym (PH) lub pierwotnym nadciśnieniem płucnym (PAH) ma na celu zidentyfikowanie chorób współistniejących oraz możliwych przyczyn lub powikłań PH. Badania laboratoryjne, które powinny zostać wykonane w momencie diagnozy PH, obejmują: morfologię krwi (w tym hemoglobinę Hb), elektrolity w surowicy (sód, potas), funkcję nerek (kreatynina, obliczenie szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej oraz mocznik), kwas moczowy, parametry wątrobowe (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, fosfatasa alkaliczna, γ-glutamylotranspeptydaza, bilirubina) oraz stan żelaza (żelazo w surowicy, nasycenie transferyną oraz ferrytyna) [ESC/ERS 2022]. Badania laboratoryjne obejmują również ocenę biomarkerów NT-proBNP oraz hormonu BNP. Są to jedyne biomarkery rutynowo stosowane w praktyce klinicznej w ośrodkach specjalistycznych zajmujących się PAH. NT-proBNP i BNP służą do oceny funkcji mięśnia sercowego, a podwyższone poziomy tych markerów wskazują na dysfunkcję mięśnia sercowego. Stanowią one kluczowe elementy algorytmów oceny ryzyka, zalecanych przez aktualne wytyczne. Proponowane wartości progowe NT-proBNP podczas diagnozy są następujące:

- <300 ng/L oznacza pacjentów niskiego ryzyka,
- 300-1100 ng/L wskazuje na ryzyko pośrednie,

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

- 1100 ng/L dla pacjentów wysokiego ryzyka.

Proponowane wartości progowe BNP podczas diagnozy to:

- <50 ng/L dla pacjentów z PAH niskiego ryzyka,
- 50-800 ng/L dla ryzyka pośredniego,
- 800 ng/L dla pacjentów wysokiego ryzyka.

Wartość NT-proBNP jako markera funkcji serca znajduje potwierdzenie w jego szeroko uznanym zastosowaniu jako biomarkera prognostycznego w innych chorobach związanych z niewydolnością serca. Ostatnie dane z badań prowadzonych w rzeczywistych warunkach u pacjentów z niewydolnością serca potwierdzają korelację NT-proBNP z długoterminowymi wynikami klinicznymi [ESC/ERS 2022, Schmitt 2021].

Ponadto badania serologiczne powinny obejmować testy na wirusy zapalenia wątroby oraz HIV. Zaleca się podstawową diagnostykę immunologiczną, w tym testy przesiewowe na obecność przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciw centromerom oraz przeciwciał typu Ro. Zaleca się również przesiewanie pod kątem markerów biologicznych zespołu antyfosfolipidowego u pacjentów z przewlekłym zakrzepowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH). Nadciśnienie płucne tętnicze i inne formy ciężkiego TNP mogą być związane z zaburzeniami funkcji tarczycy; dlatego badania laboratoryjne powinny obejmować przynajmniej hormon stymulujący tarczycę [ESC/ERS 2022]. W Tab. 4 przedstawiono proponowane badania i schemat wizyt u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Tab. 4 Proponowane badania i schemat wizyt u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym [ESC/ERS 2022]

	Wartość wyjściowa	3-6 miesięcy po modyfikacji sposobu leczenia	Co 3-6 miesięcy u pacjentów stabilnych	W przypadku pogorszenia stanu klinicznego
Badanie przedmiotowe (w tym WHO-FC)				
6MWT				
Badania krwi (w tym NT-proBNP) ^{b,c}				
EKG				
Echokardiografia lub cMRI				
ABG lub pulsoksymetria ^d				
HR-QoL (skala swoista dla choroby)				
CPET				
RHC				

Zielony: wskazane/ zalecane; żółty: należy rozważyć; pomarańczowy: można rozważyć

a-Odstępy między wizytami kontrolnymi należy dostosować uwzględniając potrzeby pacjenta, etiologię PAH, kategorię ryzyka, czynniki demograficzne i choroby współistniejące;

b-Podstawowe badania laboratoryjne obejmują morfologię krwi, INR (u chorych leczonych antagonistami witaminy K), oznaczenie poziomu kreatyniny, sodu, potasu, Aspartat, ALAT, bilirubiny oraz BNP/NT-proBNP w surowicy; Rozszerzona diagnostyka laboratoryjna (np. TSH, troponiny, kwas moczowy, wskaźniki gospodarki żelazowej, itp.) w zależności od okoliczności klinicznych; dABG należy wyjściowo wykonać u wszystkich pacjentów. W okresie obserwacji, u pacjentów stabilnych, można ją zastąpić pulsoksymetrią

	Wartość wyjściowa	3-6 miesięcy po modyfikacji sposobu leczenia	Co 3-6 miesięcy u pacjentów stabilnych	W przypadku pogorszenia stanu klinicznego
Skróty: 6MWT, test 6-minutowego marszu; ABG, gazometria tętnicza; ALAT, aminotransferaza alaninowa; AspAT, aminotransferaza asparaginianowa; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; cMRI, obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego; CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; EKG, elektrokardiogram; HR-QoL, jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia; INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; RHC, cewnikowanie prawego serca; TSH, hormon tyreotropowy; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia				

Echokardiografia

Echokardiografia pozwala na wykrycie przeciążenia i dysfunkcji prawej komory serca (RV) spowodowanego PAH. Dostarcza informacji o morfologii i funkcji prawej (RV) i lewej (LV) komory oraz wykrywa nieprawidłowości zastawek. Mimo że jest wartościowym narzędziem w ocenie PH, szczególnie związanego z chorobą lewej komory (LHD) lub wrodzoną wadą serca (CHD), nie wystarcza do postawienia ostatecznej diagnozy PH, co wymaga cewnikowania serca (RHC).

Echokardiografia nie ma jednego wskaźnika, który w pełni określi PAH. W ocenie PAH stosuje się szacowanie skurczowego ciśnienia tętnicy płucnej (sPAP) opartego na prędkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną (TRV) oraz dodatkowe objawy sugerujące przeciążenie lub dysfunkcję RV. TRV powyżej 2,8 m/s może sugerować PH, ale nie wystarcza do jednoznacznej diagnozy.

Ocenę funkcji RV przeprowadza się za pomocą takich wskaźników jak: skurczowa ekskursja pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE), zmiana powierzchni RV (RV-FAC), prędkość pierścienia trójdzielnego (fala S') i frakcja wyrzutowa RV (RVEF). TAPSE/sPAP może być przydatny w diagnozowaniu PH.

W celu rozróżnienia PH związanym z dysfunkcją LV od innych postaci PH, należy ocenić rozmiar lewego przedsionka (LA) i przerost LV, a także wskaźniki diastoliczne (PH. stosunek E/A i E/E' (wskaźniki stosowane w echokardiografii do oceny funkcji rozkurczowej serca)). W przypadku podejrzenia wad wrodzonych (CHD), pomocne mogą być badania Doppler 2D, kontrastowe echokardiografie i inne techniki obrazowe, jak tomografia komputerowa (CT) lub rezonans magnetyczny serca (cMRI) [ESC/ERS 2022].

Wydolność wysiłkowa

Test 6-minutowego marszu (6MWT, 6-minute walking test) jest najczęściej stosowanym badaniem wydolności wysiłkowej w ośrodkach zajmujących się PAH. 6MWT jest łatwy do przeprowadzenia, tani, akceptowany przez chorych, lekarzy i agencje do spraw leków jako ważna i zwalidowana zmienna w PH. Podobnie jak w przypadku wszystkich badań w PH, wyniki 6MWT zawsze muszą być interpretowane w kontekście klinicznym. Na 6MWT może mieć wpływ kilka czynników, w tym płeć, wiek, wzrost, masa ciała, choroby współistniejące, zapotrzebowanie na tlen, krzywa uczenia się (krzywa uczenia się w kontekście 6MWT odnosi się do procesu adaptacji organizmu pacjenta do wysiłku, w którym z każdą kolejną próbą poprawia się jego wydolność i efektywność chodu.) i motywacja. Wyniki testu są zwykle podawane w wartościach bezwzględnych (metry), a nie w procentach wartości przewidywanej. Zmiana w 6MWT jest jednym z parametrów najczęściej używanych w badaniach klinicz-

nych PAH jako pierwszo- lub drugorzędowy punkt końcowy, bądź części wskaźnika pogorszenia klinicznego. Niedawne badanie Zeniker 2018 wykazało, że najlepsze bezwzględne wartości progowe jako zmienne wyjaśniające roczną śmiertelność i przeżycie wynosiły odpowiednio 165 m i 440 m [Zeniker 2018]. Wyniki te są spójne z obserwacjami z badań klinicznych i rejestrowych, ale nie ma jednej wartości progowej, która miałaby zastosowanie u wszystkich chorych. Ponadto wyniki niektórych badań wskazują, że dodanie pomiaru pulsoksymetrii i odpowiedzi częstości rytmu serca mogą poprawić znaczenie prognostyczne testu wysiłkowego [Khirfan 2018, Provencher 2006]. Hipoksemia obserwowana w trakcie 6MWT wiąże się z gorszym przeżyciem, wyniki te wymagają jednak potwierdzenia w dużych badaniach wieloośrodkowych [ESC/ERS 2022].

Cewnikowanie prawej komory serca

Cewnikowanie prawej komory serca (RHC) jest standardem diagnostycznym w ocenie i klasyfikacji tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH). Wymaga ono specjalistycznej wiedzy oraz starannego przestrzegania protokołów. Oprócz diagnozowania PAHPPH, RHC jest wykorzystywane do oceny hemodynamicznej kandydatów na przeszczep serca i oceny wrodzonych przetok serca. Interpretacja wyników hemodynamicznych powinna uwzględniać kontekst kliniczny i inne badania diagnostyczne [ESC/ERS 2022].

Testowanie reakcji naczyniowych

Celem testowania reaktywności naczyń w pierwotnym nadciśnieniu płucnym jest identyfikacja pacjentów z ostrą reakcją naczyniową, którzy mogą być kandydatami do leczenia dużymi dawkami blokerów kanału wapniowego (CCB). Testy reaktywności naczyniowej zaleca się jedynie u pacjentów z idiopatycznym PAH (IPAH), dziedzicznym PAH (HPAH) lub PAH związanym z chorobą płuc (DPAH). Związki zalecane do testowania to tlenek azotu wdychany lub iloprost wdychany. Epoprostenol dożylny także wykazuje podobne działanie, ale ze względu na stopniowe zwiększanie dawek i wielokrotne pomiary, testy są mniej praktyczne. Adenozyna dożylna nie jest już zalecana z powodu częstych działań niepożądanych.

Pozytywna reakcja ostra definiowana jest jako redukcja średniego ciśnienia tętniczego płuc (mPAP) o co najmniej 10 mmHg, osiągając wartość maksymalną 40 mmHg lub niższą, przy zwiększonej lub niezminionej wydolności serca (CO). U pacjentów z PH związanym z lewokomorową chorobą serca (PH-LHD) testowanie reaktywności ogranicza się do oceny kwalifikacji do przeszczepu serca. U pacjentów z PH w kontekście wrodzonych wad serca, testowanie reaktywności może być przeprowadzane w celu oceny możliwości zamknięcia defektu [ESC/ERS 2022].

Cewnikowanie prawej komory serca w wysiłku

Cewnikowanie prawej komory serca (RHC) jest złotym standardem w ocenie hemodynamiki sercowo-płucnej podczas wysiłku oraz definiowaniu wysiłkowego nadciśnienia płucnego (PAH). Głównym celem jest badanie pacjentów z niewyjaśnioną dusznością i normalnymi wynikami w spoczynku, aby wykryć wczesną chorobę naczyniową płuc (PVD) lub dysfunkcję lewej komory. RHC w wysiłku można łączyć z testem wysiłkowym CPET, co dostarcza szerszego zakresu informacji na temat stanu zdrowia pacjenta.

Testy wysiłkowe z powtarzanymi pomiarami hemodynamicznymi dostarczają cennych informacji. Badania, w których pomiary hemodynamiczne powtarza się w miarę wzrostu obciążenia (np. według protokołu etapowego lub ciągłego), dostarczają najwięcej informacji o stanie krążenia płucnego. Podstawowe parametry hemodynamiczne, które powinny być mierzone na każdym poziomie obciążenia, to mPAP (ang. *mean pulmonary arterial pressure*),

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

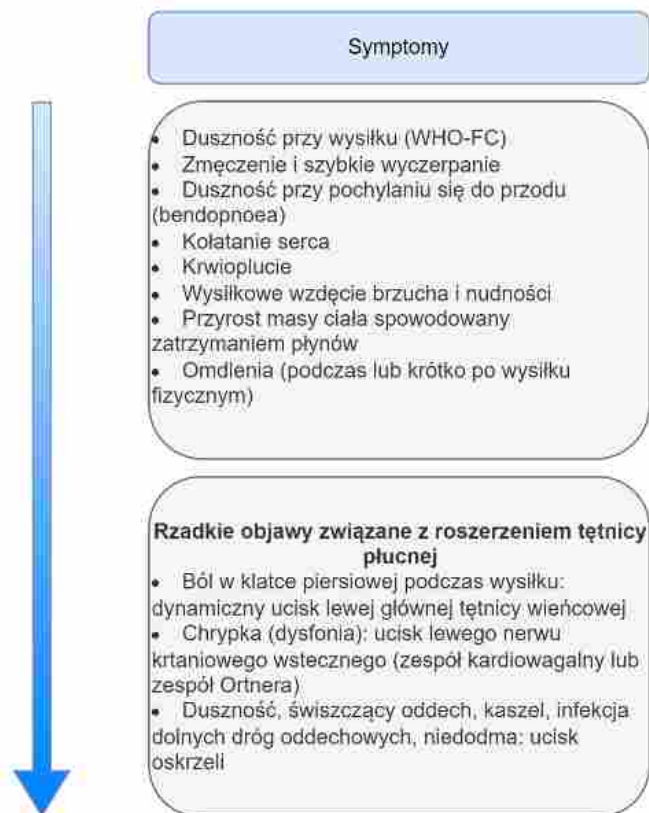
sPAP (ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej, ang. *systolic pulmonary arterial pressure*), dPAP (ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej ang. *diastolic pulmonary arterial pressure*), PAWP (ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej, ang. *pulmonary arterial wedge pressure*), CO (rzut serca, ang. *cardiac output*), tętno oraz ciśnienie tętnicze. Ponadto, w spoczynku oraz przy maksymalnym obciążeniu należy zmierzyć RAP (ciśnienie w prawym przedsionku, ang. *right arterial pressure*), SvO₂ (saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej, ang. *mixed venous oxygen saturation*) i SaO₂ (saturacja krwi tętniczej tlenem, ang. *arterial oxygen saturation*). Na każdym etapie obciążenia oblicza się całkowity opór płucny (TPR), PVR oraz wskaźnik sercowy (CI), a przy maksymalnym obciążeniu także różnicę tętniczo-żylną w zawartości tlenu. Należy również wyznaczyć krzywe mPAP/CO i PAWP/CO. U pacjentów z wczesną postacią PVD PVR może być w normie lub nieznacznie podwyższony w spoczynku, zmieniając się w trakcie wysiłku. Jeśli nachylenie krzywej mPAP/CO przekracza 3 mm Hg/l/min, oznacza to gwałtowny wzrost mPAP, podczas gdy krzywa PAWP/CO zwykle nie przekracza 2 mm Hg/l/min. U chorych z zaburzeniami lewego serca, jak HFpEF (niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, ang. *heart failure with preserved ejection fraction*) lub niedomykalnością zastawki mitralnej, w spoczynku PAWP jest zazwyczaj prawidłowe, ale w trakcie wysiłku następuje gwałtowny wzrost zarówno mPAP, jak i PAWP [ESC/ERS 2022].

3.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Obraz kliniczny

Objawy PAH, takie jak duszność, zmęczenie czy zawroty głowy i omdlenia, nie są charakterystyczne wyłącznie dla tej choroby. Wynikają one z przebudowy naczyń płucnych i pogarszającej się funkcji serca, nasilając się wraz z postępem schorzenia. Objawy PAH związane są głównie z dysfunkcją prawej komory serca i zazwyczaj pojawiają się w trakcie wysiłku lub we wczesnych etapach choroby. Głównym objawem jest duszność przy coraz mniejszym wysiłku. Inne powszechne objawy są związane ze stopniem zaawansowania i ciężkością choroby i zostały wymienione na Ryc. 3.

Ryc. 3 Objawy u pacjentów z nadciśnieniem płucnym [ESC/ERS 2022]



Źródło: opracowanie własne na podstawie ESC/ERS 2022

Objawy i symptomy tętniczego nadciśnienia płucnego są często niespecyficzne, co sprawia, że choroba jest wykrywana i diagnozowana dopiero na zaawansowanych etapach. To z kolei prowadzi do opóźnionego rozpoczęcia leczenia, co ma poważne konsekwencje dla przebiegu choroby i rokowania pacjentów. Brak charakterystycznych objawów jest dodatkowo pogłębiany przez rzadkość PAH oraz ograniczone doświadczenie większości lekarzy pierwszego kontaktu w rozpoznawaniu tej choroby. W rezultacie PAH jest zazwyczaj diagnozowane metodą wykluczenia, a błędne rozpoznania często prowadzą do nieodpowiedniego leczenia, zanim pacjenci zostaną skierowani do specjalistycznych ośrodków. Najczęstsze błędne diagnozy to astma (12-22%), niewydolność serca (8-22%) oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) (8-18%) [Maron 2021, Maron 2016, Vachiery 2012].

Badanie przeprowadzone w Argentynie, Brazylii, Kolumbii i Meksyku wykazało, że pacjenci z PAH konsultowali się średnio z ponad dwoma pracownikami służby zdrowia przed postawieniem prawidłowej diagnozy, przy czym średnia liczba błędnych diagnoz wynosiła $2,5 \pm 1,9$. Dodatkowo aż 71% pacjentów wymagało skierowania do specjalisty, zanim PAH zostało zdiagnozowane. Średni czas do diagnozy wynosił $1,6 \pm 1,8$ roku, licząc od pierwszych objawów do postawienia diagnozy. Z danych zgłaszanych przez pacjentów wynika, że czas od pojawienia się pierwszych objawów do konsultacji wynosił średnio 19 miesięcy, a według lekarzy - 16 miesięcy (Vachiery 2012).

Opóźnienia w diagnozowaniu PAH prowadzą do późnego rozpoczęcia leczenia, co ma poważne konsekwencje dla progresji choroby. Rejestry wskazują, że nawet 80% pacjentów jest klasyfikowanych w III lub IV klasie czynnościowej WHO (WHO-FC) w momencie diagnozy. Brak

szybkiej i trafnej diagnozy sprawia, że pacjenci mogą nie otrzymać leczenia, które mogłoby być dla nich korzystne, a nawet ratujące życie [ESC/ERS 2022, Vachieri 2012].

Przebieg naturalny

Przebieg naturalny nadciśnienia płucnego (PAH) może różnić się w zależności od zaawansowania choroby. Jednym z najsilniejszych wskaźników rokowniczych jest klasa czynnościowa wg 4-stopniowej klasyfikacji WHO opisana szczegółowo w Tab. 5.

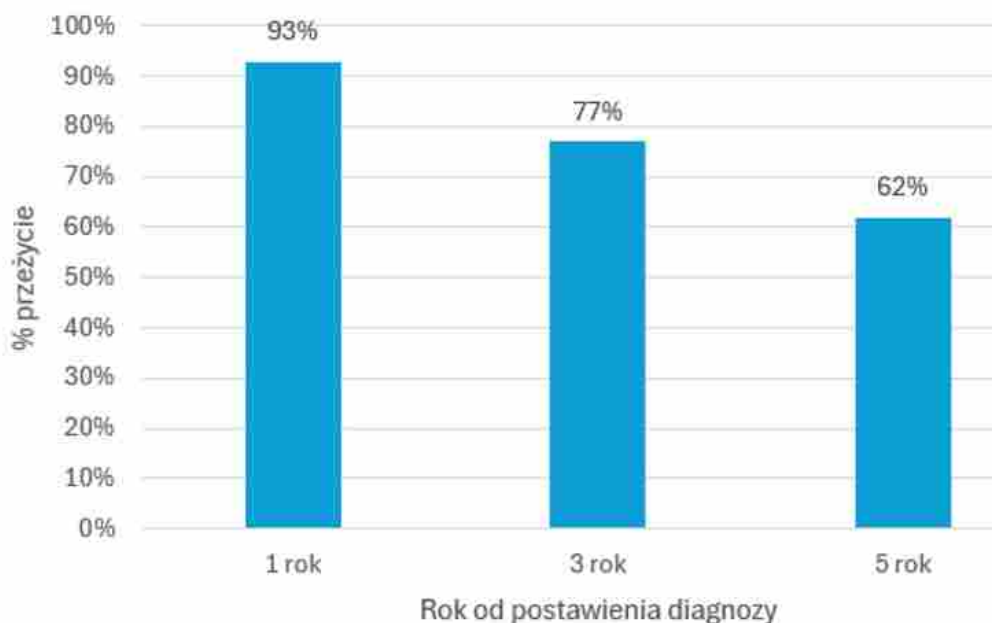
W początkowych stadiach, pacjenci nie mają praktycznie żadnych ograniczeń w aktywności fizycznej. Zwykły wysiłek nie powoduje u nich duszności, zmęczenia ani innych objawów, a choroba nie wpływa na ich codzienne życie. Z czasem, w miarę postępu choroby, pojawiają się niewielkie ograniczenia w aktywności fizycznej, choć objawy w spoczynku są nadal nieobecne. Zwykła aktywność fizyczna może wywoływać duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stany przedomdleniowe, co zaczyna wpływać na komfort życia pacjenta, ale nadal może on wykonywać codzienne czynności. W bardziej zaawansowanych stadiach, pacjenci doświadczają znacznego ograniczenia aktywności fizycznej. Nawet mniejszy wysiłek niż zwykła aktywność prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej czy stanu przedomdleniowego. Choroba zaczyna poważnie ograniczać zdolność do wykonywania codziennych czynności, a pacjenci muszą znacznie zmniejszyć poziom aktywności fizycznej.

W najcięższych przypadkach pacjenci stają się całkowicie niezdolni do jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia objawów, takich jak duszność i zmęczenie, które mogą występować nawet w spoczynku. Objawy te nasilają się po jakiejkolwiek aktywności fizycznej, a stan zdrowia pacjenta wymaga intensywnej opieki medycznej. Wraz z postępowaniem choroby i wzrostem jej zaawansowania, objawy stają się coraz bardziej wyraźne, a jakość życia pacjentów znacznie się pogarsza [Szczeklik 2024].

Rokowanie pacjentów

Rokowanie w PAH jest niekorzystne, z szybkim i nieuniknionym postępowaniem choroby, co skutkuje medianą przeżycia wynoszącą jedynie 6-7 lat od momentu diagnozy, pomimo dostępnych opcji leczenia [Bissier 2020, Boucly 2021]. Niedawny przegląd systematyczny literatury zidentyfikował 56 badań opisujących przeżycie w PAH [Nieopublikowana analiza od Wnioskodawcy]. Wnioski z tego przeglądu wskazują, że ze względu na niespecyficzne objawy PAH wykrycie choroby często jest opóźnione, co prowadzi do jej diagnozy na bardziej zaawansowanych etapach. Opóźnienia w diagnozowaniu tej szybko postępującej choroby powodują również opóźnienia w leczeniu, co negatywnie wpływa na wskaźniki przeżycia. Mediana przeżycia w pierwszym roku od diagnozy wynosiła 89,7% (IQR: 86,3-94,1%). Po trzech latach spadło do 75,8% (IQR: 67,1-81,3%), a po pięciu latach zmniejszyło się do 66,1%. Wyniki te są spójne z francuskim rejestrem nadciśnienia tętniczego, gdzie przeżycie po roku od diagnozy wynosiło 93%, lecz po trzech latach spadało do 77%, a po pięciu latach do 62% (Ryc. 4) [ESC/ERS 2015, Ivarsson 2021, Lazaro 2021, Vijarnsorn 2018, Morrisroe 2018].

Ryc. 4 Mediana przeżycia od momentu postawienia diagnozy pacjentów z PAH [Boucly 2021]



3.4.1 Klasyfikacja i ocena ryzyka

Ocena kliniczna jest kluczowym elementem w monitorowaniu pacjentów z PAH, ponieważ pozwala określić stopień zaawansowania choroby, poprawę, pogorszenie lub stabilizację. Ważne są m.in. klasa czynnościowa WHO-FC, objawy takie jak ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, omdlenia czy cechy niewydolności prawokomorowej. Skala WHO-FC to czterostopniowa skala, która służy do oceny stopnia zaawansowania nadciśnienia płucnego (PAH) i wpływu choroby na aktywność fizyczną pacjenta. Podczas badania należy ocenić częstość i rytm serca, ciśnienie tętnicze, sinicę, obrzęki, poszerzenie żył szyjnych, wodobrzusze czy płyn w opłucnej. Zmiana klasy czynnościowej wynikająca z pogorszenia stanu klinicznego to alarmujący sygnał progresji choroby, wymagający dalszej diagnostyki [ESC/ERS 2022]. Jedna trzecia pacjentów z PAH (31%) jest klasyfikowana jako WHO FC II - są bezobjawowi w spoczynku, ale odczuwają duszność i dyskomfort podczas umiarkowanego wysiłku fizycznego. Większość pacjentów z PAH (53%) jest klasyfikowana jako WHO FC III - również nie mają objawów w spoczynku, ale mają znaczne ograniczenie aktywności fizycznej z powodu duszności i zmęczenia. Pacjenci zakwalifikowani do WHO FC IV (11%) odczuwają duszność i zmęczenie nawet w spoczynku i nie są w stanie wykonywać żadnej aktywności bez ciężkich objawów choroby i dyskomfortu [Humbert 2022, EPHA 2012]. Charakterystykę poszczególnych klas czynnościowych wg WHO przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5 Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym WHO-FC* [ESC/ERS 2022]

Klasa	Odsetek pacjentów	Opis
WHO-FC I	5%	Pacjenci z PAHPH, które nie powoduje ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie wywołuje nieadekwatnej duszności lub zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego
WHO-FC II	31%	Pacjenci z PAHPH powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Dolegliwości nie występują w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna wywołuje nieadekwatną duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy

Klasa	Odsetek pacjentów	Opis
WHO-FC III	53%	Pacjenci z PAHPH powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Dolegliwości nie występują w spoczynku. Aktywność fizyczna mniejsza niż zwykle wywołuje nieadekwatną duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy
WHO-FC IV	11%	Chorzy z PAHPH niezdolni do jakiegokolwiek aktywności fizycznej niewywołującej objawów. U pacjentów stwierdza się objawy niewydolności prawego serca. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować nawet w spoczynku. Dyskomfort nasila się w następstwie podjęcia jakiegokolwiek aktywności fizycznej.
*Klasyfikacja czynnościowa PAH według Światowej Organizacji Zdrowia z 1998 roku, zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej NYHA Skróty: NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; PAH, tętniczePH, nadciśnienie płucne; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia		

Wytyczne dotyczące leczenia PAH zalecają strategię terapeutyczną dostosowaną do ryzyka, której celem jest osiągnięcie statusu niskiego ryzyka, w oparciu o ocenę zdolności wysiłkowej, klasy WHO-FC i funkcji prawej komory serca (RV). Wspólne wytyczne dotyczące nadciśnienia płucnego opracowane przez ESC/ERS, pierwotnie opublikowane w 2015 roku (model 3-stopniowy) i zaktualizowane w 2022 roku (model 4-stopniowy), proponują wielowymiarowy model stratyfikacji ryzyka oparty na 14 zmiennych pochodzących z dziewięciu ocen. Pierwotna diagnoza opiera się na modelu trójstopniowym. Chociaż istnieje wiele algorytmów używanych do oceny wyników ryzyka, wszystkie są ukierunkowane na roczne ryzyko umieralności i opierają się na tych samych kluczowych parametrach, z których trzy najważniejsze to klasa funkcjonalna według WHO (WHO-FC), 6-minutowy test chodzenia (6MWD) oraz NT-proBNP. W modelu 3-stopniowym ocena ryzyka dzieli się na trzy kategorie: niskie, pośrednie i wysokie, z szacowaną roczną śmiertelnością odpowiednio <5%, 5-20% i >20%. Parametry hemodynamiczne, takie jak ciśnienie w prawym przedsionku (RAP) i opór naczyniowy płucny (PVR), również są wykorzystywane w tym modelu i oceniane za pomocą cewnikowania serca metodą RHC (Tab. 6) [ESC/ERS 2022]. Wytyczne zalecają stosowanie modelu trójskalowego na etapie diagnozy, natomiast model czterostratowy stosowany jest w trakcie kontroli, aby kierować zarządzaniem chorobą i podejmowaniem decyzji terapeutycznych.

4-stopniowy model oceny ryzyka w PAH jest bardziej szczegółowy i uwzględnia cztery grupy ryzyka, co pozwala na dokładniejszą ocenę stanu pacjenta. W porównaniu do modelu 3-stopniowego, model 4-stopniowy zapewnia bardziej szczegółową ocenę w pośredniej kategorii ryzyka, opartą na bardziej precyzyjnych progach dla klasyfikacji WHO-FC, 6-minutowego testu chodzenia (6MWD) oraz NT-proBNP¹. Pierwszą grupą są osoby z bardzo niskim ryzykiem, które mają minimalne objawy i świetny stan ogólny. Kolejną grupą są pacjenci z niskim ryzykiem, u których występują łagodne objawy, choroba jest dobrze kontrolowana, a rokowanie jest korzystne. Następnie pacjenci o średnim ryzyku to ci, u których objawy są umiarkowane, wymagają stałego leczenia oraz monitorowania stanu zdrowia. W najwyższej grupie ryzyka znajdują się pacjenci z poważnymi objawami i zaawansowanym stanem choroby, u których rokowanie jest złe, a leczenie wymaga intensywnej terapii. Ten model oceny ryzyka pozwala na dokładniejsze monitorowanie pacjentów i lepsze dostosowanie terapii w zależności od stopnia zaawansowania choroby (Tab. 6).

Choć modele 3- i 4-stopniowe są stosowane odpowiednio w diagnozowaniu i podczas dalszej oceny pacjentów, status niskiego ryzyka jest konsekwentnie definiowany w podobny sposób we wszystkich narzędziach oceny ryzyka (definicja niskiego ryzyka jest kluczowa dla podej-

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

mowania decyzji terapeutycznych i może wpływać na dalsze planowanie leczenia oraz monitorowanie pacjentów z nadciśnieniem płucnym). Rozróżnienie między czterema grupami ryzyka pozostała podobna do modelu 3-stopniowego, z wyjątkiem rozróżnienia między grupami ryzyka pośredniego - niskiego a pośredniego - wysokiego, które było mniej wyraźne w przypadku braku danych dotyczących 6MWD (sześciominutowy test marszu) [ESC/ERS 2022].

Status niskiego ryzyka odnosi się zazwyczaj do pacjentów, którzy wykazują korzystne wyniki w kluczowych wskaźnikach, takich jak klasa czynnościowa według WHO (WHO FC), zdolność do wysiłku (np. 6-minutowy test chodzenia) oraz poziomy biomarkerów, takich jak NT-pro-BNP. Wszelkie narzędzia oceny ryzyka, niezależnie od modelu (3- lub 4-stopniowego), mają na celu zidentyfikowanie pacjentów, którzy są w stanie stabilnym i mają niskie ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w krótkim okresie [ESC/ERS 2022].

Tab. 6 Skala oceny ryzyka w PAH (model 3 -stopniowy, stosowany w momencie diagnozy PAH) [ESC/ERS 2022]

Czynniki rokownicze (szacowana śmiertelność roczna)	Niskie ryzyko (<5%)	Pośrednie ryzyko (5%-20%)	Wysokie ryzyko (>20%)
Objawy niewydolności prawego serca	Brak	Brak	Obecne
Progresja objawów i pogarszanie się obrazu klinicznego	Nie	Wolna	Szybka
Omdlenia	Nie	Sporadyczne ^a	Powtarzające się ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD ^c	>440 m	165-440 m	<165 m
CPET	Szczytowe VO ₂ >15 ml/min/kg m.c. (>65% pred.) Nachylenie VE/CO ₂ <36	Szczytowe VO ₂ 11-15 ml/min/kg m.c. (35%-65% pred.) Nachylenie VE/VCO ₂ 36-44	Szczytowe VO ₂ <11 ml/min/kg m.c. (<35% pred.) Nachylenie VE/VCO ₂ >44
Biomarkery: BNP lub NT-proBNP ^d	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	Biomarkery: BNP lub NT-proBNP NT-proBNP 300-1100 ng/l	BNP <50 ng/l NT-proBNP >1100 ng/l
Echokardiografia	Pole RA <18 cm ² TAPSE/sPAP >0,32 mm/mm Hg Brak wysięku osierdziowego	Echokardiografia TAPSE/sPAP 0,19-0,32 mm/mm Hg Minimalny wysięk osierdziowy	Pole RA <18 cm ² TAPSE/sPAP <0,19 mm/mm Hg Umiarkowany lub znaczny wysięk osierdziowy
cMRI	RVEF >54% SVI >40 ml/m ² RVESVI <42 ml/m ²	RVEF 37%-54% SVI 26-40 ml/m ² RVESVI 42-54 ml/m ²	RVEF <37% SVI <26 ml/m ² RVESVI >54 ml/m ²
Parametry hemodynamiczne	RAP <8 mm Hg CI ≥2,5 l/min/m ² SVI >38 ml/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8-14 mm Hg CI 2,0-2,4 l/min/m ² SVI 31-38 ml/m ² SvO ₂ 60%-65%	RAP >14 mm Hg CI <2,0 l/min/m ² SVI <31 ml/m ² SvO ₂ <60%

a-Sporadyczne omdlenia w trakcie intensywnego wysiłku fizycznego lub sporadyczne omdlenia związane z niedociśnieniem ortostatycznym u pacjenta stabilnego;

b-Powtarzające się epizody omdleniowe nawet w przypadku niewielkiego czy regularnie uprawianego wysiłku fizycznego;

c-Należy pamiętać, że wynik 6MWT zależy od wieku, wzrostu i obciążenia chorobami współistniejącymi;

Skróty: 6MWT, test 6-minutowego marszu; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CI, wskaźnik sercowy; cMRI, obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego; CPET, sercowo-płucna próba wysiłkowa; HF, niewydolność serca; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; pred, przewidywana; RA,

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Czynniki rokownicze (szacowana śmiertelność roczna)	Niskie ryzyko (<5%)	Pośrednie ryzyko (5%-20%)	Wysokie ryzyko (>20%)
prędkość przepływu; RAP, średnie ciśnienie w prawym przedsionku; sPAP, ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; SvO ₂ , saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej; RVESVI, wskaźnik objętości końcowoskurczowej prawej komory; RVEF, frakcja wyrzutowa prawej komory; SVI, wskaźnik objętości wyrzutowej; TAPSE, skurczowa amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego; VE/VC0 ₂ , równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla; VO ₂ , pobór tlenu; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia.			

Tab. 7 Skala oceny ryzyka w PAH (model 4 -stopniowy, stosowany w trakcie przebiegu choroby) [ESC/ERS 2022]

Czynniki rokownicze (szacowana śmiertelność roczna)	Niskie ryzyko	Pośrednie niskie ryzyko	Pośrednie wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko
Liczba punktów	1	2	3	4
WHO-FC	I lub II ^a	-	III	IV
6MWT, m	>440	320-440	165-319	<165
BNP lub NT-proBNP, ng/l	<50 <300	50-199 300-649	200-800 650-1100	>800 >1100

a- WHO-FC I i II otrzymują 1 punkt, gdyż obie wiążą się z wysoką przeżywalnością długoterminową
Skróty: 6MWT, test 6-minutowego marszu; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; WHO-FC, klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia. Poziom ryzyka oblicza się, dzieląc sumę wszystkich punktów przez liczbę zmiennych i zaokrąglając uzyskaną wartość do jedności

Dostępna jest również skala ryzyka REVEAL, która stosowana jest powszechnie w Stanach Zjednoczonych. Opracowana została w ramach projektu Registry to *Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management* (REVEAL) i służy do oceny prognozy pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Narzędzie to pozwala szacować ryzyko zgonu lub progresji choroby w określonym czasie, najczęściej w perspektywie jednego roku. Skala uwzględnia zakres parametrów klinicznych takich jak: wiek pacjenta, wskaźnik funkcji prawej komory serca, wyniki testu 6-minutowego marszu, poziomy biomarkerów oraz parametry hemodynamiczne. Każdy z tych czynników przyczynia się do całkowitego wyniku w skali REVEAL, który pozwala na przypisanie pacjenta do jednej z kategorii ryzyka (niskie ryzyko, pośrednie ryzyko lub wysokie ryzyko). Kalkulator REVEAL dostępny jako aplikacja internetowa lub narzędzie online na stronach poświęconych pulmonologii [PAH Initiative 2024].

Rokowania

Baza BNP dostarcza danych na temat liczby przeszczepów płuc w Polsce w latach 2019-2023. Analiza tych danych pokazuje zmienność liczby przeprowadzonych procedur w tym okresie, co może być związane z różnymi czynnikami, takimi jak pandemia COVID-19 oraz zmiany w dostępności zasobów medycznych i liczbie dawców. Oto zestawienie:

- 2019 rok: 5 przeszczepów płuc,
- 2020 rok: liczba przeszczepów spadła do 3, co mogło być związane z pandemią COVID-19 i ograniczeniami w służbie zdrowia,
- 2021 rok: nastąpił wzrost - wykonano 6 przeszczepów,
- 2022 rok: liczba przeszczepów utrzymała się na poziomie 6,

- 2023 rok: wykonano 4 przeszczepy - dane za rok 2023 obejmują jedynie pierwsze trzy kwartały, co oznacza, że całkowita liczba przeszczepów na koniec roku może być wyższa [BNP-PL 2023].

Na podstawie danych dotyczących przeszczepów płuc w Polsce w latach 2019-2023 można zauważyć zmienność liczby procedur, głównie z powodu pandemii COVID-19 w 2020 roku, co spowodowało spadek do 3 przeszczepów. W 2021 i 2022 roku liczba przeszczepów wzrosła do 6, a w 2023 roku wyniosła 4 do trzeciego kwartału, z możliwością dalszego wzrostu na koniec roku. Wskazuje to na stopniową poprawę sytuacji w systemie ochrony zdrowia i zwiększoną dostępność dawców.

3.5 Epidemiologia

Dane dla Polski a temat tętniczego nadciśnienia płucnego zaczerpnięto z Ogólnopolskiej Bazy Nadciśnienia Płucnego (BNP-PL), która jest ważnym narzędziem przyczyniającym się do poprawy jakości opieki nad pacjentami z nadciśnieniem płucnym w Polsce, poprzez zbieranie i analizowanie danych w celu lepszego zrozumienia tej choroby¹.

Corocznie dane epidemiologiczne na PAH były przedstawiane na prezentacjach podczas Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W 2024 roku dane te, nie zostały zaprezentowane, dlatego poniżej przedstawiono tylko najbardziej dostępne informacje, tj. do sierpnia 2023 r.

3.5.1 Zapadalność

Najnowsze dane wskazują, że szacowana zapadalność na tętnicze nadciśnienie płucne wynosi od 4 do 6 osób na milion [Emmons-Bell 2022, Humbert 2022].

Zapadalność na TNP różni się znacznie w zależności od kraju i waha się od 2,4 do 14,5 przypadków na milion mieszkańców rocznie. Średnia wyliczona na podstawie dostępnych rejestrów wyniosła 6,54 przypadków na milion mieszkańców rocznie. W tabeli poniżej (Tab. 8) przedstawiono dane ze światowych oraz Europejskich rejestrów dotyczących zapadalności.

Tab. 8 zapadalność na PAH w Europie i na świecie (źródło w tabeli)

Kraj	Zapadalność/rok/mln	Lata	Źródło
Francja	2,4	2002-2003	Analiza 674 pacjentów z PAH z francuskiego rejestru krajowego w 17 szpitalach uniwersyteckich [Humbert 2006]
Niemcy	3,9	2014	Dane z międzynarodowego rejestru COMPERA [Hoepfer 2015]
Hiszpania	3,7	1998-2008	Analiza 866 pacjentów z PAH z hiszpańskiego rejestru PAH (REHAP) [Escribano-Subias 2012]
UK	7,6	1997-2006	Dane szkockich ekspertów z SPVU (ang. <i>Scottish Pulmonary Vascular Unit</i>) [Peacock 2007]

¹ Baza Danych na Temat Nadciśnienia Płucnego w Polskiej Populacji (BNP-PL) jest pierwszym wielośrodkowym, prospektywnym rejestrem pacjentów dorosłych i pediatrycznych z nadciśnieniem płucnym (PAH) oraz przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH), stworzonym w jakimkolwiek kraju Europy Środkowo-Wschodniej. Pacjenci z PAH są rejestrowani w części rejestru ze wszystkich 23 referencyjnych ośrodków nadciśnienia płucnego w Polsce, akredytowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia do leczenia PAH [Kopeć 2020].

Kraj	Zapadal- ność/rok/mln	Lata	Źródło
Stany Zjednoczone	14,5	2016	Analiza retrospektywna rejestru REVEAL [Dubroff 2020]
Szwajcaria	7,1	2004-2012	[Mueller-Motter 2015]
Średnia	6,53	-	

Polska

W związku z brakiem danych epidemiologicznych dotyczących populacji docelowej, zaprezentowano informacje pochodzące z populacji o zbliżonych charakterystykach. W Tab. 9 Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z PAH wpisanych do bazy w latach 2020-2023. Łącznie liczba pacjentów wyniosła 1276, 1394, 1672 oraz 1951 odpowiednio w kolejnych latach. Powyższe dane obrazują dynamiczny wzrost liczby pacjentów z PAH, między 2020 a 2023 r. co może świadczyć między innymi o poprawie diagnostyki choroby [BNP-PL 2023]. W rejestrze BNP-PL pacjenci z PAH zostali sklasyfikowani według klas funkcyjnych według skali WHO. W momencie postawienia diagnozy odsetek pacjentów w klasie I wynosił średnio 5,1%, w klasie II 46,9%, w klasie III 43,8% a w klasie IV 4% pacjentów, w związku z czym pacjenci z wnioskowanym wskazaniem stanowią ponad 90% wszystkich pacjentów z PAH w Polsce [Kopeć 2020].

Tab. 9 Liczba pacjentów z PAH [BNP-PL]

Miasto	Liczba wszystkich pacjentów z PAH wpisanych do bazy (2020)	Liczba wszystkich pacjentów z PAH wpisanych do bazy (2021)	Liczba wszystkich pacjentów z PAH wpisanych do bazy (2022)	Liczba wszyst- kich pacjentów z PAH wpisa- nych do bazy (2023)
Kraków	190	208	236	285
Otwock	195	217	248	283
Wrocław	130	101	165	135*
Poznań	82	75	101	146
Zabrze	70	77	91	99
Łódź	125	127	135	149
Lublin	58	61	73	80
Gdańsk	28	31	48	64
Warszawa	53	58	59	60
Białystok	45	48	57	61
Bydgoszcz	51	54	60	68
Katowice	44	55	65	66
Olsztyn	35	42	44	45
Szczecin	23	29	36	41
Lublin	33	35	47	50
Gdańsk	31	35	37	39
Zabrze	22	24	29	35
Katowice	21	25	29	36
Warszawa	5	5	13	26
Warszawa	23	24	25	31
Warszawa	8	10	14	17

Miasto	Liczba wszystkich pacjentów z PAH wpisanych do bazy (2020)	Liczba wszystkich pacjentów z PAH wpisanych do bazy (2021)	Liczba wszystkich pacjentów z PAH wpisanych do bazy (2022)	Liczba wszystkich pacjentów z PAH wpisanych do bazy (2023)
Lubin	10	13	13	16
Szczecin-Zdunowo	13	13	14	15
Łącznie	1276	1294	1672	1951
*Dane zadeklarowane				

W Tab. 10 zestawiono liczbę pacjentów pod opieką ośrodków PAH od 1 marca 2018 do 31 sierpnia 2023 roku. Łączna liczba nowo rozpoznanych pacjentów wyniosła 970 osób, a liczba nowych przypadków PAH 4,67 mln/rok [BNP-PL 2023].

Tab. 10 Liczba pacjentów pod opieką ośrodków PAH [BNP-PL w latach 2018-2023] - pacjenci nowo zdiagnozowani [BNP-PL]

Pacjenci nowo zdiagnozowani	Liczba pacjentów	Zapadalność
od 01.09.2019 do 31.08. 2020 (12 miesięcy)	169	14,1/mc
od 01.09.2020 do 31.08. 2021 (12 miesięcy)	118	9,8/mc
od 01.09.2021 do 31.08. 2022 (12 miesięcy)	195	16,3/mc
od 01.09.2022 do 31.08. 2023 (12 miesięcy)	221	18,4/mc

W Tab. 11 przedstawiono zapadalność na tętnicze nadciśnienie płucne w poszczególnych województwach. Średnia zapadalność dla poszczególnych regionów waha się od 2,23 do 4,63 przypadków na milion mieszkańców rocznie. Najwyższą zapadalność odnotowano w województwach podlaskim i lubelskim, gdzie wskaźnik wynosi odpowiednio 4,63 i 4,33 przypadków na milion mieszkańców rocznie. Wysokie wartości wskaźników chorobowości w tych regionach mogą świadczyć o skuteczniejszych działaniach diagnostycznych oraz lepszym dostępie do specjalistycznych ośrodków zajmujących się diagnozowaniem i leczeniem TNP. Potwierdza to tabela poniżej, w której widać, że liczba zachorowań jest wyższa w obszarach, gdzie dostęp do diagnozowania jest łatwiejszy, zwłaszcza w miastach. [BNP-PL 2023]. Z kolei najniższa zapadalność występuje w województwie świętokrzyskim (2,23 przypadków na milion rocznie), co może być związane z mniejszym dostępem do specjalistycznych ośrodków lub ograniczoną diagnostyką. Województwa o niskiej zapadalności, takie jak świętokrzyskie, lubuskie (3,07) czy warmińsko-mazurskie (2,48), mogą wymagać dodatkowych działań ukierunkowanych na poprawę dostępu do diagnostyki i monitorowania przypadków PAH [BNP-PL 2023]. Województwa o niskiej zapadalności, takie jak świętokrzyskie, lubuskie (3,07/mln/rok) czy warmińsko-mazurskie (2,48/mln/rok), mogą wymagać dodatkowych działań ukierunkowanych na poprawę dostępu do diagnostyki i monitorowania przypadków PAH [BNP-PL 2023].

W skali kraju zapadalność na PAH wykazuje zróżnicowanie regionalne, co może wynikać zarówno z różnic w dostępie do opieki medycznej, jak i z efektywności identyfikacji nowych przypadków w poszczególnych województwach.

Tab. 11 Zapadalność PAH w poszczególnych województwach [BNP-PL 2023]

Województwo	Ośrodki	Liczba przypadków/MLN mieszkańców/rok (diagnoza od 01.03.2018)
Opolskie	-	2,23
Podkarpacie	-	2,48
Pomorskie	Gdańsk	2,48
Podlaskie	Białystok	2,63
Lubuskie	-	3,07
Zachodniopomorskie	Szczecin (2)	3,12
Kujawsko-pomorskie	Bydgoszcz	3,18
Wielkopolskie	Poznań	3,23
Świętokrzyskie	-	3,42
Łódzkie	Łódź	3,8
Dolnośląskie	Wrocław, Lublin	3,96
Śląskie	Zabrze (2), Katowice (2)	4,08
Lubelskie	Lublin (2)	4,33
Warmińsko-mazurskie	Olsztyn	4,36
Małopolskie	Kraków	4,37
Mazowieckie	Otwock, Warszawa	4,63

3.5.2 Chorobowość

Brak rejestrów populacyjnych dotyczących PAH w Europie oznacza, że szacunki opierają się wyłącznie na danych z rejestrów prowadzonych przez ośrodki kliniczne i inne organizacje. Szacuje się, że częstość występowania wszystkich form PAH w Europie wynosi od 9 do 54 przypadków na milion mieszkańców (0,09-0,54 na 10 000) (Tab. 12) [Gliklich 2014]. Różnice te wynikają głównie z różnic w metodach diagnozowania PAH, a także z różnych systemów opieki zdrowotnej, które mogą wpływać na skuteczność identyfikacji nowych przypadków [Bell 2020].

Najnowsze dane epidemiologiczne szacują, że chorobowość na PAH wynosi od 30 do 55 osób/mln.

Ze względu na brak danych epidemiologicznych dotyczących populacji docelowej, przedstawiono informacje pochodzące z grup o zbliżonych charakterystykach. Polska znajduje się w średniej strefie chorobowości na PAH w Europie. W 2022 roku chorobowość w Polsce wynosiła 30,8 przypadków na milion dorosłych, co odpowiada 0,31 przypadków na 10 000 osób, a szacunkowa liczba przypadków wynosi około 954. W porównaniu z innymi krajami europejskimi, Polska ma umiarkowany poziom chorobowości. Wyższe wskaźniki występują w Wielkiej Brytanii (54,1 na milion) oraz Szwecji (48,8 na milion), gdzie choroba jest wykrywana częściej. Z kolei w Szwajcarii odnotowano najniższą chorobowość - jedynie 8,6 na milion. Średnia chorobowość w Europie wynosi 0,29 na 10 000 osób, co oznacza, że Polska ma nieco wyższy wskaźnik niż średnia europejska. Obecnie brak jest dokładnych badań epidemiologicznych dotyczących PAH, a dostępne dane stanowią jedynie szacunki.

Ponadto, opóźniona diagnoza w PAH jest zjawiskiem częstym, a wraz z wydłużeniem czasu do rozpoznania rośnie ryzyko cięższego przebiegu choroby. Autorzy przeglądu Kubota 2023 wskazują, że w ich obserwacji niemal połowa pacjentów (32 osoby) została zdiagnozowana

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

z PAH dopiero po ponad 3 miesiącach od wystąpienia pierwszych objawów, co sugeruje trudności w wczesnym rozpoznaniu tego schorzenia. Wśród pacjentów, u których czas od pojawienia się objawów do diagnozy wynosił >3 miesiące, aż 34% znajdowało się w grupie wysokiego ryzyka. Dane te wskazują, że opóźnione rozpoznanie PAH może prowadzić do progresji choroby i pogorszenia stanu klinicznego pacjentów. Z tego powodu wczesne rozpoznanie PAH odgrywa kluczową rolę w ograniczaniu ryzyka poważnych powikłań oraz poprawie rokowania pacjentów [Kubota 2023].

Tab. 12 Chorobowość na PAH w Europie w 2022 roku (źródło w tabeli)

Kraj	Populacja dorosłych [2022 rok]	Chorobowość wśród dorosłych/mln	Chorobowość/10 000	Szacunkowa liczba przypadków	Źródło
Szwajcaria	7 197 800	8,6	0,09	62	Mueller_mottet 2015
Francja	51 842 000	15,0	0,15	778	Humbert 2006
Hiszpania	38 780 600	16,0	0,16	620	Escribano-Subias 2012
Czechy	8 730 000	22,4	0,22	196	Jansa 2014
Niemcy	69 660 200	25,9	0,26	1 803	Hoeper 2016
Polska	30 980 400	30,8	0,31	954	Kopeć 2020
Łotwa	1 486 800	45,7	0,46	68	Skride 2018
Szwecja	8 074 000	48,8	0,49	394	SPAHR 2021
UK	54 178 400	54,1	0,54	2 933	NHS Digital 2021
Średnia	-	-	0,29*	-	Obliczenia własne*
Mediana	-	-	0,26**	-	Obliczenia własne**

*Suma wszystkich wartości podzielona przez ich liczbę (9)
 **Wartość środkowa uporządkowanych liczb

PAH jest najczęściej diagnozowane w wieku 30-60 lat. Wcześniejsze dane epidemiologiczne wskazywały na średni wiek wystąpienia choroby wynoszący 36 lat, z jedynie 9% pacjentów powyżej 60. roku życia [Levine 2021]. Jednak najnowsze dane rejestrowe sugerują, że mediana wieku diagnozy przesunęła się na przedział 50-65 lat. Wzrost zachorowań w starszej populacji może wynikać ze zmian demograficznych oraz większej świadomości wśród lekarzy, którzy dzięki lepszej diagnostyce i edukacji są w stanie wcześniej rozpoznać chorobę (Tab. 13). Choroba częściej dotyka kobiet niż mężczyzn, jednak zwiększona świadomość i lepsza diagnostyka spowodowały bardziej równomierny rozkład przypadków między płciami. W latach 2007-2013 stosunek kobiet do mężczyzn wynosił około 2:1 (rejestr COMPERA) [Hoeper 2014].

Tab. 13 Demografia pacjentów z PAH w przeciągu lat [Hoeper 2014]

Rejestr	Ramy czasowe	Wiek w trakcie diagnozy (średnia ±SD)	Odsetek kobiet (%)
NIH w USA	1981-1988	36 ± 15	63
Francja	2002-2003	52 ± 15	62

Rejestr	Ramy czasowe	Wiek w trakcie diagnozy (średnia $\pm$ SD)	Odsetek kobiet (%)
Czechy	2000-2007	52 $\pm$ 17	65
REVEAL w USA	2006-2009	50 $\pm$ 15	80
PH w UK oraz Irlandii	2001-2009	50 $\pm$ 17	70
COMPERA	2007-2011	65 $\pm$ 15	60
Nowy rejestr chiński	2008-2011	38 $\pm$ 15	70

SD - odchylenie standardowe;
 NIH w USA - National Institutes of Health (Narodowe Instytuty Zdrowia) w Stanach Zjednoczonych. Jest to agencja rządowa odpowiedzialna za prowadzenie badań medycznych i finansowanie badań naukowych w zakresie zdrowia publicznego, w tym nad przewlekłym nadciśnieniem płucnym (PAH);
 REVEAL w USA - Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (Rejestr do Oceny Wczesnego i Długoterminowego Zarządzania Chorobą Przewlekłego Nadciśnienia Płucnego). To rejestr kliniczny w USA, który zbiera dane na temat pacjentów z PAH, aby lepiej zrozumieć przebieg choroby i efektywność leczenia;
 PH w UK oraz Irlandii - Pulmonary Hypertension (Nadciśnienie Płucne) w Wielkiej Brytanii i Irlandii. Skrót odnoszący się do ogólnych badań oraz rejestrów dotyczących nadciśnienia płucnego w tych krajach, mający na celu monitorowanie rozwoju choroby i terapii;
 COMPERA - Comparison of Methods to Personalize Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension (Porównanie Metod Personalizacji Leczenia w Przewlekłym Nadciśnieniu Płucnym). Jest to międzynarodowy rejestr i badanie kliniczne, które zbiera dane na temat leczenia PAH, pomagając w personalizacji terapii dla pacjentów z tym schorzeniem.

Polska

Chorobowość PAH przedstawiono w raporcie wykonanym na podstawie ogólnopolskiej bazy danych nadciśnienia płucnego (BNP-PL).

W poniższej tabeli przedstawiono wskaźnik chorobowości dla poszczególnych województw. Brakuje danych dla Polski w ujęciu ogólnym. Na podstawie dostępnych danych dotyczących epidemiologii tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) w Polsce, stan na 31 sierpnia 2023 roku, można stwierdzić, że wskaźnik chorobowości wykazuje znaczne zróżnicowanie w zależności od regionu (podobnie jak zapadalność przedstawiona w Tab. 11). Najwyższy wskaźnik odnotowano w województwie wielkopolskim, gdzie wynosi on 50,3 przypadków na milion mieszkańców, a najniższy w województwie lubuskim, z wynikiem 19,8 przypadków na milion. W województwach o najwyższym wskaźniku chorobowości, takich jak wielkopolskie, lubelskie (43,4 przypadków na milion) oraz podlaskie (42,6 przypadków na milion), można zaobserwować lepszy dostęp do ośrodków specjalistycznych oraz wyższą efektywność diagnostyki. Te czynniki mogą wpływać na większą liczbę zdiagnozowanych i monitorowanych przypadków PAH, co znajduje potwierdzenie w tabeli poniżej.

Z kolei województwa o niższych wskaźnikach chorobowości, jak lubuskie (19,8), kujawsko-pomorskie (25,7) czy warmińsko-mazurskie (31,2), mogą borykać się z trudniejszym dostępem do specjalistycznej opieki medycznej, co potencjalnie ogranicza liczbę zdiagnozowanych przypadków. Z kolei województwa o niższych wskaźnikach chorobowości, jak lubuskie (19,8/mln/rok), kujawsko-pomorskie (25,7/mln/rok) czy warmińsko-mazurskie (31,2/mln/rok), mogą borykać się z trudniejszym dostępem do specjalistycznej opieki medycznej, co potencjalnie ogranicza liczbę zdiagnozowanych przypadków. Średni poziom chorobowości w Polsce oscyluje wokół 30-40 przypadków na milion mieszkańców, co stanowi typową wartość dla tej choroby w skali krajowej.

Podsumowując, występujące różnice w chorobowości na PAH między regionami Polski mogą wynikać z odmiennej dostępności ośrodków diagnostycznych, różnic w skuteczności diagnostowania oraz liczby pacjentów objętych opieką w poszczególnych województwach [BNP-PL 2023].

Tab. 14 Chorobowość PAH w Polsce [BNP-PL 2023]

Województwo	Ośrodki	Liczba przypadków/MLN mieszkańców/rok
Lubuskie	-	19,8
Kujawsko-pomorskie	Bydgoszcz	25,7
Podkarpacie	-	25,9
Opolskie	-	28,7
Świętokrzyskie	-	30,2
Zachodniopomorskie	Szczecin (2)	30,8
Pomorskie	Gdańsk	31,1
Śląskie	Zabrze (2), Katowice (2)	33,2
Łódzkie	Łódź	33,6
Dolnośląskie	Wrocław, Lubin	36,3
Warmińsko-mazurskie	Olsztyn	39,5
Mazowieckie	Otwock, Warszawa (4)	40,2
Małopolskie	Kraków	41,6
Podlaskie	Białystok	42,6
Lubelskie	Lublin (2)	43,4
Wielkopolskie	Poznań	50,3

3.5.3 Śmiertelność

Nie znaleziono danych europejskich dotyczących śmiertelności w przypadkach tętniczego nadciśnienia płucnego. Odnaleziono jedynie informacje dotyczące Stanów Zjednoczonych, gdzie standaryzowany na wiek współczynnik umieralności w tej populacji wynosi od 4,5 do 12,3 na 100 000 osób [Szczeklik 2015].

Polska

Dane na temat śmiertelności zaczerpnięto z bazy BNP-PL.

Tab. 15 przedstawia dane dotyczące liczby zgonów pacjentów z PAH w odniesieniu do całkowitej liczby zdiagnozowanych pacjentów z PAH w Polsce na podstawie bazy BNP-PL, w dwóch grupach: pacjentów uprzednio zdiagnozowanych przed 1 marca 2018 roku oraz nowo zdiagnozowanych od tego dnia. W grupie pacjentów z wcześniejszą diagnozą, liczącej 873 osoby, zanotowano 299 zgonów, co stanowi 34,2% tej grupy. Z kolei w grupie nowo zdiagnozowanych od marca 2018 roku, liczącej 971 pacjentów, odnotowano 228 zgonów, co daje 23,4%. Różnica w procentach zgonów między obiema grupami sugeruje, że pacjenci z wcześniejszą diagnozą mogą mieć gorsze rokowania lub bardziej zaawansowaną chorobę w momencie włączenia do badania. Mimo wyższej liczby pacjentów w grupie nowo zdiagnozowanych, liczba zgonów w tej grupie jest nieco niższa niż w grupie wcześniej zdiagnozowanej. Śmiertelność na PAH w Polsce wynosi 8,03/miesiąc [BNP-PL 2023].

Tab. 15 Zgony z powodu PAH w Polsce [BNP-PL 2023]

Wszyscy pacjenci włączeni do BNP-PL	Pacjenci włączeni do BNP-PL	Zgony z powodu PAH (n, %)
Pacjenci uprzednio zdiagnozowani przed 01.03.2018	873	299 (34,2)
Pacjenci nowo zdiagnozowani od 01.03.2018 do 31.08.2023	971	228 (23,4)

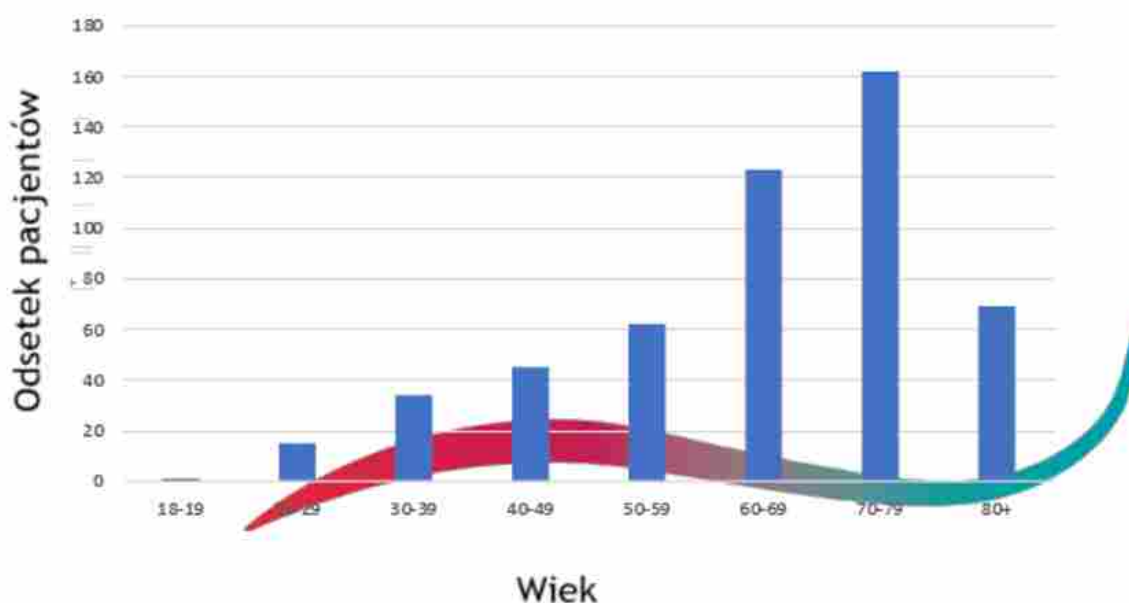
W Tab. 16 przedstawiono zgony pacjentów rozpoznanych w poszczególnych okresach.

Tab. 16 Zgony pacjentów rozpoznanych w poszczególnych okresach [BNP-PL 2023]

	Pacjenci uprzednio zdiagnozowani	1.03.2018-30.09.2018	1.10.2018-31.08.2019	1.09.2020-31.08.2020	1.09.2020-31.08.2021	1.09.2021-31.08.2022	01.09.2022-31.08.2023
Zgony	299	59	60	58	20	20	11
%	34,2%	52,2	40	34,3	16,9	10,3	5

Wśród polskich pacjentów z przewlekłą nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH), stan na dzień 31 sierpnia 2023 r. pokazuje, że wiek w momencie zgonu najczęściej mieści się w przedziale 70-79 lat, następnie w przedziale 60-69 lat, a kolejno w grupie wiekowej 50-59 lat [Ryc. 5].

Ryc. 5 Wiek w momencie zgonu pacjentów z PAH - stan na 31.08.2023 [BNP-PL 2023]



3.6 Ścieżka pacjenta w Polsce

Droga pacjenta z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) w Polsce od momentu wystąpienia pierwszych objawów do postawienia ostatecznej diagnozy jest długa i złożona. Według polskiego rejestru nadciśnienia płucnego BNP-PL, co roku diagnozuje się 5,2 nowych przypadków PAH na milion dorosłych, a średni czas od pojawienia się objawów do pierwszego kontaktu z lekarzem wynosi 9,6 miesiąca [Kopeć 2020]. Całkowity czas od pierwszych objawów do

rozpoznania PAH wynosi średnio 18 miesięcy. Badania wskazują, że diagnoza PAH jest opóźniona przez czynniki związane zarówno z pacjentem, jak i z systemem opieki zdrowotnej. Średni czas od pierwszych objawów do kontaktu z lekarzem wynosi 3 miesiące, a niemal połowa pacjentów (46%) nie zgłasza się do lekarza natychmiast po pojawieniu się pierwszych objawów. Pacjenci najczęściej tłumaczą zwłokę łagodnym nasileniem objawów (38%), spodziewanym ustąpieniem dolegliwości (30%) oraz przypisaniem ich innym schorzeniom (12%). Objawy takie jak duszność (76%), zmęczenie (74%) i ogólne osłabienie (70%) są najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów pierwszymi dolegliwościami, które zwykle mają umiarkowane nasilenie [Bylica 2020]. W momencie diagnozy większość pacjentów ma zaawansowaną chorobę (klasy czynnościowe WHO III i IV). Czynniki skłaniające pacjentów do wizyty u lekarza to: pogorszenie stanu zdrowia (40%), utrzymywanie się objawów (20%) i pojawienie się nowych dolegliwości (18%) [Bylica 2020].

Średni czas opóźnienia w opiece zdrowotnej, od pierwszego kontaktu z lekarzem do diagnozy PAH, wynosi 7 miesięcy. Pacjenci przed uzyskaniem wstępnej diagnozy odbywają średnio 3 konsultacje medyczne, najczęściej z kardiologami (80%). Ostateczna diagnoza w ośrodku referencyjnym nadciśnienia płucnego jest postawiona średnio 2,5 miesiąca po diagnozie wstępnej. W momencie ostatecznej diagnozy większość pacjentów prezentuje już zaawansowane objawy choroby, co podkreśla znaczenie czynników wpływających na opóźnienie diagnostyczne - zarówno ze strony pacjenta, jak i systemu opieki zdrowotnej [Bylica 2020].

3.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 27.03.2025 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *American College of Cardiology (ACC)*,
- *American College of Chest Physicians (CHEST)*,
- *American Heart Association (AHA)*,
- *European Respiratory Society (ERS)*,
- *European Society of Cardiology (ESC)*,
- *International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*,
- *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK)*,
- *Pulmonary hypertension Association (PHA)*,
- *World Health Organisation (WHO)*,
- *World Symposium on Pulmonary Hypertension*.

Z przeszukanych baz danych odnaleziono 1 wytyczne kliniczne grupy roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Oddechowego [ESC/ERS 2022], 1 zalecenia [WSPH 2024] dotyczące leczenia PAH oraz jeden przegląd opracowany na podstawie wytycznych ESC/ERS 2022 i opinii ekspertów [Sahay 2024]. Odnaleziono także publikację Kopeć 2024, która dotyczy nowych terapii i kierunków leczenia TNP oraz reprezentuje pogląd kliniczny 8 krajów Europy Środkowo-Wschodniej (Chorwacji, Republiki Czeskiej, Łotwy, Litwy, Polski, Rumunii, Słowacji i Słowenii). Niniejsza publikacja stanowi bezpośrednie działania następcze w związku z wytycznymi ESC/ERS z 2022 r. Wyjaśnienie klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności badań przedstawiono w aneksie, w Tab. 37.

Wytyczne ESC/ERS z 2022 roku wskazują, że tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą nieuleczalną, której leczenie skupia się na łagodzeniu objawów oraz poprawie jakości życia pacjentów. Pomimo dostępnych terapii, które mają na celu przywrócenie równowagi między śródbłonkowymi czynnikami wazokonstrykcyjnymi i wazodylatacyjnymi, wciąż istnieje potrzeba opracowania nowych leków. Z tego powodu, w badaniach klinicznych fazy III oceniane są innowacyjne opcje terapeutyczne, takie jak ralinepag i sotatercept, które mogą stanowić krok ku skuteczniejszemu leczeniu tej trudnej do opanowania choroby.

Sotatercept, zatwierdzony przez FDA i EMA w 2024 roku lek, szybko znalazł swoje miejsce w wytycznych WSPH 2024 jako nowatorska opcja terapeutyczna, szczególnie zalecana jako leczenie eskalacyjne w PAH. Przegląd Sahay 2024 dodatkowo podkreśla jego znaczenie, uwzględniając specyfikę populacji amerykańskiej oraz dostępność leku. Już w wytycznych ESC/ERS 2022 sotatercept został wskazany jako obiecująca terapia, choć wówczas pozostawał na etapie badań klinicznych, co potwierdza jego przełomowy charakter w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z 2022 roku zawierają szczegółowe wytyczne dotyczące diagnostyki i terapii tego schorzenia. Szczegółowy opis zaleceń wraz z algorytmem terapeutycznym przedstawiono poniżej.

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami WSPH z 2024 roku, celem terapeutycznym wśród pacjentów z PAH i chorobami współistniejącymi jest osiągnięcie statusu niskiego ryzyka. Sotatercept jako inhibitor sygnalizacji aktywiny (ASI), powinien być rozważony jako opcja eskalacji leczenia dla wszystkich grup ryzyka pacjentów z PAH, którzy nie osiągnęli statusu niskiego ryzyka po początkowej podwójnej lub potrójnej terapii skojarzonej. Sotatercept, dzięki swojemu unikalnemu mechanizmowi działania, został uznany przez ekspertów za nową, alternatywną opcję terapeutyczną w porównaniu do dotychczasowych metod leczenia. Wytyczne przedstawione w przeglądzie Sahay 2024 zostały stworzone z myślą o pacjentach w Stanach Zjednoczonych i uwzględniają dostępność sotaterceptu jako nowego leku do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. Bazują na najnowszych dowodach naukowych oraz opiniach ekspertów. Proponowany algorytm leczenia różni się od wytycznych ESC/ERS 2022, przede wszystkim dzięki włączeniu sotaterceptu jako elementu terapii. Należy jednak zaznaczyć, że te wytyczne nie są często aktualizowane - Komitet zbiera się do ich rewizji tylko w przypadku, gdy pojawią się istotne zmiany w wiedzy medycznej lub dostępnych terapiach. Ponadto zaleca wykorzystanie skali ryzyka REVEAL (opisane w rozdziale 3.4.1) do oceny prognozy pacjentów oraz kładzie większy nacisk na zastosowanie obrazowania prawej komory serca jako istotnego narzędzia w diagnostyce i monitorowaniu choroby.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis wytycznych i zaleceń.

Wytyczne ESC/ERS 2022

Według wytycznych ESC/ERS 2022 r. leczenie PAH powinno być dostosowane do stopnia ryzyka pacjenta (niskie, średnie czy wysokie ryzyko) oraz nasilenia objawów. W zależności od poziomu ryzyka, pacjenci mogą być leczeni monoterapią lub terapią skojarzoną:

- U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem i łagodniejszymi objawami można rozważyć monoterapię.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

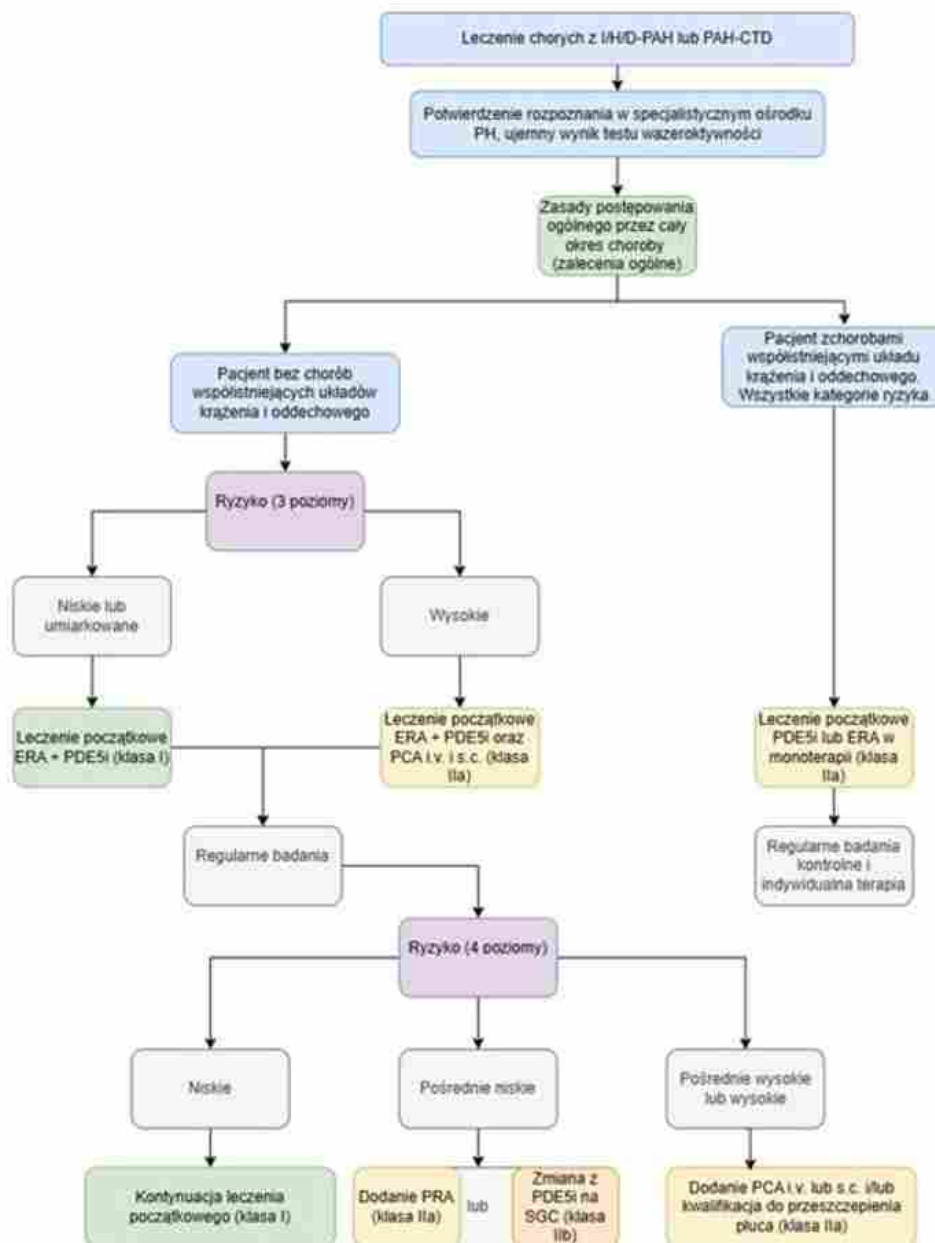
- W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem lub ciężkimi objawami, zaleca się rozważenie terapii skojarzonej (np. połączenie dwóch leków z różnych klas).
- Rekomendowane terapie obejmują:
 - Inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5), sildenafil, tadalafil,
 - Agoniści receptorów prostacykliny, epoprostenol, treprostinil, seleksypag,
 - Antagonistyreceptorów endoteliny (ERA), bosentan, ambrisentan, macytentan,
 - Stymulatory rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej (sGC) riociguat

Na podstawie wyników monitorowania, terapię można dostosowywać tak, aby osiągnąć cel terapeutyczny, w tym poprzez: zwiększenie dawki leku, dodanie kolejnego leku (terapia skojarzona) u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie, zmiana leku, jeśli występują działania niepożądane.

Algorytm diagnostyczny dla chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym idiopatycznym, dziedzicznym, związanym z działaniem leków lub chorobą układową tkanki łącznej (Ryc. 6) wg wytycznych ESC/ERS 2022 przedstawiono poniżej.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Ryc. 6 Algorytm terapeutyczny oparty na dowodach, opracowany dla chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym idiopatycznym, dziedzicznym, związanym z działaniem leków lub chorobą układową tkanki łącznej [ESC/ERS 2022]



a-Choroby współistniejące układów krążenia i oddechowego związane są z podwyższonym ryzykiem wystąpienia dysfunkcji rozkurczowej lewej komory i obejmują otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę i chorobę naczyń wieńcowych; choroby współistniejące płuc mogą obejmować cechy łagodnej śródmiąższowej choroby płuc, a w ich przebiegu często stwierdza się obniżenie DLCO (<45% wartości przewidywanej);

b-Epoprostenol i.v. lub treprostinil i.v./s.c.

Skróty: DLCO, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; ERA, antagonist receptoru endoteliny; I/H/D-PAH, tętnicze nadciśnienie płucne idiopatyczne, dziedziczne lub związane z działaniem leków; i.v., dożylnie; PAH-CTD, PAH związane z chorobami tkanki łącznej; PCA, analog prostacykliny; PDE5, inhibitor fosfodiesterazy typu 5; PH, nadciśnienie płucne; PRA, agonista receptora prostacykliny; s.c., podskórnie; SGC, stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylowej

Regularne badania wspomniane na schemacie powyżej przedstawiono w Tab. 4

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Zalecenia ogólne [ESC/ERS 2022]

W postępowaniu ogólnym u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym zaleca się stosowanie:

- nadzorowanego treningu fizycznego (klasa I, poziom A (wyjaśnienie klas zaleceń i poziomu wiarygodności przedstawiono w aneksie 10.2)) oraz wsparcie psychospołeczne (klasa I, poziom C).
- szczepienia przeciwko SARS-CoV-2, grypie oraz *Streptococcus pneumoniae* (klasa I, poziom C).
- U pacjentów z cechami niewydolności prawej komory (RV) i zatrzymania płynów wskazane jest podawanie leków moczopędnych (klasa I, poziom C).
- W przypadku ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej poniżej 8 kPa (60 mm Hg) zaleca się długoterminową tlenoterapię (klasa I, poziom C).
- Niedokrwistość z niedoboru żelaza powinna być korygowana (klasa I, poziom C), natomiast w przypadku niedoboru żelaza bez niedokrwistości można rozważyć suplementację żelaza (klasa IIb, poziom C).
- Leczenie przeciwrzepliwie nie jest ogólnie zalecane, jednak można je rozważyć indywidualnie (klasa IIb, poziom C).
- Podanie ACEi, ARB, ARNI, SGLT-2i, leków beta-adrenolitycznych lub iwabradyny nie jest zalecane u pacjentów z PAH, chyba że istnieją choroby współistniejące, które uzasadniają ich stosowanie, takie jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność lewej komory lub arytmia (klasa III, poziom C).

Farmakoterapia [ESC/ERS 2022]

W Tab. 17 przedstawiono podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących leczenia pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Definicje klasy zaleceń i poziomu wiarygodności danych naukowych przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 17 Podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących leczenia pacjentów z PAH [ESC/ERS 2022]

Zalecenia	Klasa*	Poziom*
Zalecenia dotyczące początkowej terapii skojarzonej u pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub polekowym tętnicznym nadciśnieniem płucnym bez współistniejących chorób sercowo-płucnych		
Zaleca się początkową terapię skojarzoną ambrysentanem i tadalafillem	I	B
Zaleca się początkową terapię skojarzoną macytentanem i tadalafillem	I	B
Nie zaleca się początkowej terapii skojarzonej macytentanem, tadalafillem i seleksypagiem	III	B
Zalecenia ogólne dotyczące sekwencyjnej terapii skojarzonej		
Zaleca się eskalację leczenia na podstawie oceny ryzyka i ogólne strategie lecznicze	I	C
Dowody z badań, w których złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował współczynniki chorobowości/ śmiertelności		
W celu obniżenia ryzyka chorobowości/ śmiertelności, zaleca się dodanie macytentanu do PDE5 lub doustnych/wziewnych analogów prostacykliny	I	B
W celu obniżenia ryzyka chorobowości/ śmiertelności, zaleca się dodanie seleksypagu do ERA i/lub PDE5	I	B

W celu obniżenia ryzyka chorobowości/ śmiertelności, zaleca się dodanie doustnego treprostynilu do ERA lub PDE5/riocyguatu stosowanych w monoterapii	I	B
W celu obniżenia ryzyka chorobowości/ śmiertelności, nie zaleca się dodania bosentanu do sildenafilu	III	B
Wyjaśnienie klas zaleceń i poziomu wiarygodności badań przedstawiono w aneksie 10.2 Skróty: ERA - antagonist receptor endotelinowy (ang. <i>endothelin receptor antagonist</i>), PDE5 - inhibitor fosfodiestazy typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase 5 inhibitor</i>)		

U pacjentów z niską lub pośrednią oceną ryzyka w oparciu o ocenę zdolności wysiłkowej, klasy WHO FC i funkcji prawej komory serca (RV) zaleca się rozpoczęcie terapii skojarzonej złożonej z ERA i inhibitora PDE5. Natomiast u pacjentów wysokiego ryzyka rekomenduje się początkową terapię potrójną, łączącą ERA, inhibitor PDE5 oraz PCA, co wynika z danych z francuskiego rejestru.

Jeżeli podczas wizyt kontrolnych (co 3-6 miesięcy) nie zostanie osiągnięty stan niskiego ryzyka lub poprawa kliniczna jest niewystarczająca, należy rozważyć eskalację leczenia. Jest to szczególnie istotne w przypadku zaobserwowania pogorszenia stanu pacjenta, takiego jak hospitalizacja czy spadek funkcji ruchowych. Co więcej, trzy europejskie badania wykazały, że większość pacjentów (około 60-75%) nie osiąga niskiego profilu ryzyka w ciągu pierwszego roku od diagnozy.

Strategia terapeutyczna zakłada również możliwość dodawania nowych terapii do aktualnego leczenia, bez jego przerywania. Dzięki temu można jednocześnie wpływać na różne szlaki patogenne, maksymalizując rozszerzenie naczyń i skuteczniej hamując progresję choroby. W przypadku pacjentów z pośrednim lub niskim ryzykiem warto rozważyć dodanie ERA, natomiast dla pacjentów wysokiego ryzyka zalecane jest dożylne lub podskórne podanie prostacyklin (PCA), aby zmniejszyć ryzyko pogorszenia klinicznego.

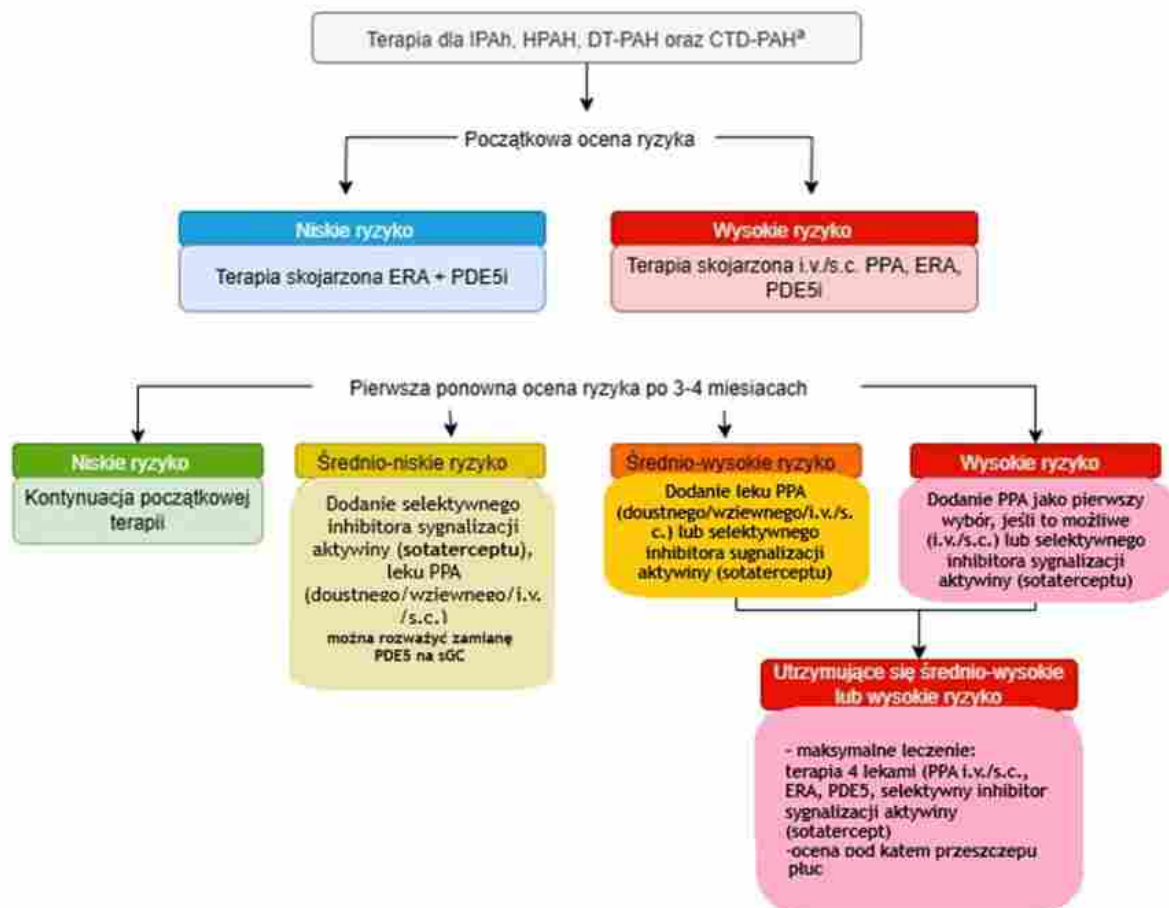
W obecnym schemacie leczenia istnieją niezaspokojone potrzeby kliniczne, które stanowią kluczowy punkt wyjścia do wprowadzenia nowych, skuteczniejszych opcji terapeutycznych.

W kontekście nowych leków, wytyczne ESC/ERS z 2022 roku wskazują na terapie w zaawansowanych badaniach klinicznych fazy III, takie jak ralinepag i sotatercept. Ralinepag, będący doustnym agonistą receptora prostacykliny, zmniejszał opór naczyniowy płuc (PVR) w badaniach fazy II. Sotatercept, działający jako „pułapka” dla cytokin TGF- β , poprawiał parametry hemodynamiczne oraz wyniki testu 6-minutowego marszu i poziomy NT-proBNP. Wytyczne podkreślają, że leki te mogą stać się nowymi opcjami terapeutycznymi dla pacjentów z PAH.

Zalecenia WSPH 2024

Algorytm leczenia (Ryc. 7) dotyczy pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym płucnym grupy 1 o jednoznacznie określonym fenotypie. Kryteria obejmują średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ($mPAP \geq 25$ mmHg) oraz opór naczyń płucnych ($PVR > 2$ jednostki Wooda) przy braku znaczącej odpowiedzi w teście ostrej reakcji wazoreaktywnej. Według algorytmu pacjentom z wysokim ryzykiem oraz utrzymującym się średnio-wysokim lub utrzymującym się średnio wysokim ryzykiem w oparciu o ocenę zdolności wysiłkowej, klasy WHO FC i funkcji prawej komory serca (RV) zaleca się eskalację terapii poprzez dodatkowo selektywnego inhibitora sygnalizacji aktywiny - sotaterceptu [WSPH 2024].

Ryc. 7 Algorytm leczenia [WSPH 2024]



Skróty: PAH - nadciśnienie tętnicze płucne; IPAH - idiopatyczne PAH; HPAH - dziedziczne PAH; DT - polekowe i toksyczne; CTD - choroby tkanki łącznej; ERA - antagonist receptoru endoteliny-1; PDE-5i - inhibitor fosfodiesterazy typu 5; i.v. - dożylny; s.c. - podskórny; PPA - lek ukierunkowany na szlak prostacykliny; sGC - stymulator cykazy guanylowej rozpuszczalnej; Rx - leczenie (przepisane); mPAP - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PVR - opór naczyń płucnych; FC - klasa czynnościowa; 6MWD - dystans 6-minutowego marszu; RV - prawa komora serca.

Ocena ryzyka powinna być przeprowadzana na początku leczenia, ponownie po 3-4 miesiącach oraz regularnie w dalszym przebiegu choroby. W ocenie należy uwzględnić klasę czynnościową FC-WHO, 6-minutowy test marszowy (6MWD) oraz poziomy peptydów natriuretycznych, a także dodatkowe badania, takie jak hemodynamika i obrazowanie prawej komory serca (RV).

Leczenie początkowe obejmuje terapię skojarzoną ERA i PDE5 dla pacjentów niebędących w grupie wysokiego ryzyka. U pacjentów wysokiego ryzyka zaleca się początkową terapię potrójną z lekiem działającym na szlak prostacykliny podawanym dożylnie lub podskórnie (ang. *prostacyclin pathway agents*, PPA), ERA i PDE5.

Ocena po 3-4 miesiącach w celu określenia dalszego postępowania

- Pacjenci niskiego ryzyka powinni kontynuować terapię początkową.
- W przypadku pośrednio-niskiego ryzyka zaleca się dodanie selektywnego inhibitora sygnalizacji aktywiny (sotaterceptu) lub doustnych/inhalacyjnych leków działających na szlak prostacykliny.
- Pacjenci pośrednio-wysokiego ryzyka powinni otrzymać dodatkowo leki z grupy prostacyklin podawanych w formie podskórnej lub dożylnej lub sotatercept.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

- Pacjenci wysokiego ryzyka powinni mieć wdrożone leczenie z leki z grupy prostacyklin podawanych w formie podskórnej lub dożylniej jako pierwszorzędowy wybór lub selektywnym inhibitorem sygnalizacji aktywiny (sotatercept).

W przypadku pacjentów z utrzymującym się pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem zaleca się leczenie maksymalne, które obejmuje 4-lekową terapię z lekami z grupy prostacyklin podawanych w formie podskórnej lub dożylniej, ERA, PDE5 lub sGC oraz selektywnym inhibitorem sygnalizacji aktywiny (sotaterceptem). Należy również rozważyć ocenę możliwości przeszczepienia płuc.

Sotatercept jako selektywny inhibitor sygnalizacji aktywiny-A jest nową opcją terapeutyczną w zaleceniach i odgrywa kluczową rolę w intensyfikacji leczenia pacjentów, którzy nie osiągnęli niskiego ryzyka po leczeniu początkowym. Jest zalecany u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego i wysokiego, co podkreśla jego kluczowe znaczenie w poprawie wyników terapii u osób z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Ocena pod kątem transplantacji powinna być brana pod uwagę u wybranych pacjentów wysokiego ryzyka już na etapie diagnozy oraz u pacjentów z pośrednio-wysokim i wysokim ryzykiem podczas pierwszej lub kolejnych ocen.

Nowe zalecenia WSPH z 2024 roku rekomendują także ścisłą ocenę ryzyka oraz regularne monitorowanie pacjentów co 3-4 miesiące, z dostosowaniem terapii zależnie od poziomu ryzyka.

Przegląd Kopeć 2024

W przeglądzie Kopeć 2024 przedstawiono aktualną perspektywę kliniczną dotyczącą leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ośmiu krajach Europy Środkowo-Wschodniej (Chorwacja, Czechy, Łotwa, Litwa, Polska, Rumunia, Słowacja i Słowenia). Opracowanie stanowi rozwinięcie wytycznych ESC/ERS z 2022 roku i wzbogacone jest o najnowsze dane i rekomendacje dotyczące nowych terapii oraz kierunków leczenia PAH.

Jednym z najważniejszych elementów przeglądu jest wprowadzenie sotaterceptu jako terapii drugiego rzutu dla pacjentów z co najmniej pośrednio-niskim ryzykiem. Jest to przełomowa zmiana, która poszerza możliwości terapeutyczne w tym wskazaniu. Równocześnie zaktualizowano definicję terapii maksymalnej do 4 grup terapeutycznych: inhibitory PDE5 lub stymulatory sGC, antagoniści receptora endotelinowego ERA, prostanoidy PCA oraz sotatercept z 3 pierwotnych grup (PDE5/sGC, ERA, PCA). Zmienione zostało również podejście do wstępnej oceny ryzyka - nowy algorytm różnicuje pacjentów jedynie na dwie kategorie: wysokiego oraz niewysokiego ryzyka, co upraszcza proces kwalifikacji i podejmowania decyzji terapeutycznych. Dodatkowo, zaktualizowane zalecenia skracają czas do pierwszej wizyty kontrolnej po rozpoczęciu leczenia - powinna ona nastąpić po 3-4 miesiącach (zamiast wcześniejszych 3-6 miesięcy). Nowością jest także uwzględnienie bardziej zindywidualizowanego podejścia do leczenia pacjentów z chorobami współistniejącymi układu sercowo-płucnego.

Publikacja podkreśla efekt leczenia sotaterceptem, który dodatkowo zmniejszył wartość mPAP o 13,6 mmHg w ciągu 40,8 metrowej poprawy 6MWD w porównaniu z placebo, podczas gdy podobna korzyść nie była wcześniej obserwowana konsekwentnie w żadnej z terapii (z wyjątkiem podgrupy pacjentów przyjmujących PCA). Z drugiej strony, sotatercept ma

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

znacznie korzystniejszy tryb aplikacji i profil bezpieczeństwa w porównaniu do PCA. To znaczące zmniejszenie mPAP podkreśla potencjał sotaterceptu jako ważnej opcji terapeutycznej w leczeniu TNP.

Przegląd Kopeć 2024 stanowi istotny krok w kierunku personalizacji terapii PAH oraz wdrażania nowych opcji leczenia w praktyce klinicznej, dostosowanej do realiów różnych regionów i systemów ochrony zdrowia.

Algorytm leczenia PAH przedstawiony w przeglądzie Kopeć 2024 jest zgodny z najnowszymi wytycznymi WSPH 2024.

Przegląd Sahay 2024

Zalecenia przedstawione w tym przeglądzie zostały opracowane w kontekście populacji pacjentów w Stanach Zjednoczonych, uwzględniając dostępność sotaterceptu jako najnowszego leku w terapii PAH. Bazują one na wytycznych ESC/ERS 2022, a w niektórych przypadkach, gdzie dane są ograniczone, przedstawiono opinie ekspertów. W przeglądzie przedstawiono algorytm oparty na obecnych wytycznych ESC/ERS 2022 oraz opinii ekspertów. Ze względu na datę publikacji (2024 rok), różni się on od wytycznych ESC/ERS z 2022 r. poprzez uwzględnienie inhibitora sygnalizacji aktywiny - sotaterceptu w algorytmie leczenia. Propozowany algorytm leczenia przedstawiono na Ryc. 8.

Wszyscy pacjenci z PAH powinni przejść ocenę ryzyka zgodnie z europejskimi wytycznymi ESC/ERS lub za pomocą kalkulatora REVEAL (rozdział 3.4.1), który jest częściej stosowany w USA. Celem leczenia jest osiągnięcie statusu niskiego ryzyka.

Pacjenci o niskim i pośrednim ryzyku (bez wazoreaktywności) powinni rozpocząć terapię skojarzoną dwoma lekami doustnymi: antagonistą receptora endotelinowego (ERA) i inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE5). Pacjenci o wysokim ryzyku lub z ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi powinni otrzymać terapię skojarzoną prostacykliną z ERA i PDE5.

Pacjenci powinni być oceniani ponownie po 3-6 miesiącach. **Jeśli status niskiego ryzyka nie zostanie osiągnięty, terapia powinna zostać eskalowana, na przykład przez wprowadzenie dodatkowych leków.** Sotatercept, zatwierdzony na podstawie badań STELLAR i PULSAR, może być stosowany w celu poprawy parametrów takich jak 6MWD, NT-proBNP czy model ryzyka francuskiego. Jest on szczególnie zalecany dla pacjentów z ryzykiem pośrednim lub wysokim, którzy nie reagują na leczenie początkowe.

Diagnostyka i leczenie pacjentów z chorobami współistniejącymi powinny odbywać się w wyspecjalizowanych ośrodkach referencyjnych. W przypadku współistniejących schorzeń wprowadzanie terapii powinno być indywidualizowane, zaczynając często od monoterapii PDE5 z bliską kontrolą i późniejszym dodaniem kolejnych leków, jeśli ryzyko się nie zmniejsza. W grupie pacjentów z obniżoną tolerancją na ERA można rozważyć wczesne włączenie sotaterceptu.

U pacjentów z ciężką współistniejącą chorobą płuc (np. grupa 3 PH) należy dokładnie rozróżnić fenotyp nadciśnienia płucnego. Ryzyko powinno być oceniane nie tylko na podstawie kalkulatorów, ale także z uwzględnieniem obrazowania prawej komory serca oraz oceny hemodynamicznej. Stała ocena ryzyka jest kluczowa, a terapia powinna być dostosowywana w zależności od odpowiedzi pacjenta.

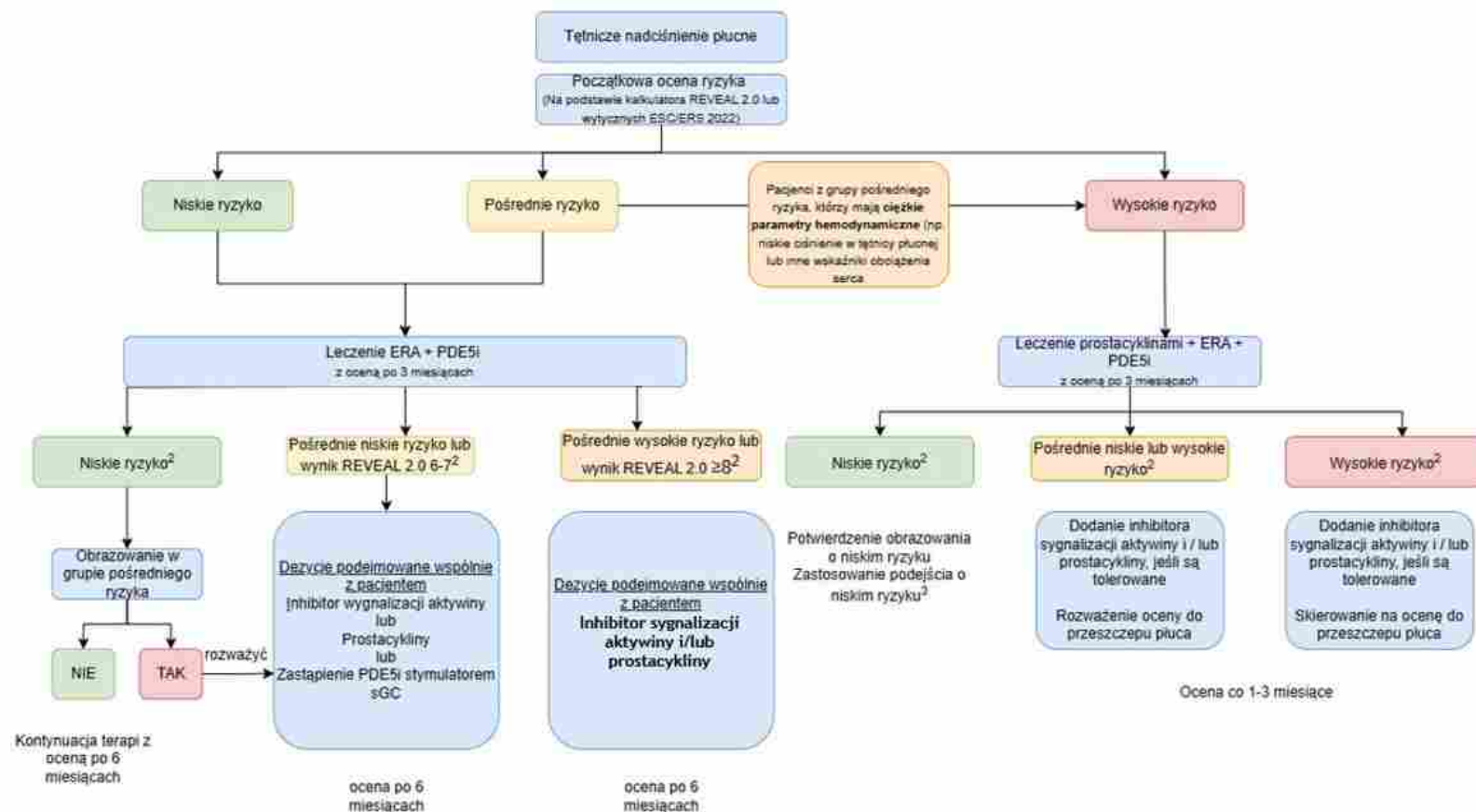
Pacjenci powinni być informowani o możliwościach leczenia, celach terapii i potencjalnych działaniach niepożądanych, aby wspólnie z lekarzem podejmować świadome decyzje. Zaleca

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

się, aby podejście do leczenia opierało się na indywidualnych potrzebach pacjenta, a wszyscy pacjenci byli kierowani do wyspecjalizowanych ośrodków w celu dokładnej diagnozy i optymalizacji terapii.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Ryc. 8 Proponowany algorytm leczenia pacjentów z PAH w USA [Sahay 2024].



1. Wysokie ryzyko hemodynamiczne zgodnie z definicją w wytycznych ESC/ERS (4-poziomowy system oceny ryzyka)

2. Ocena ryzyka w trakcie follow-up: Reveal 2.0 Lite lub 4-poziomowa system oceny ryzyka ESC/ERS; pacjenci z Reveal 2.0 ≥ 8 powinni być traktowani zgodnie z podejściem wysokiego ryzyka.

3. Ryzyko obrazowania: U pacjentów z ryzykiem pośrednim i wysokim, parametry obrazowania powinny być brane pod uwagę przy dalszej eskalacji terapii (opinia ekspertów).
Skróty: ERA - antagonista receptora endotelinowego, PDE5 - inhibitor fosfodiesterazy typu 5, sGC - rozpuszczalna cyklaza guanylowa, REVEAL - ang. *Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management*

3.8 Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego

Głównym celem terapeutycznym leczenia PAH jest poprawa wyników długoterminowych u pacjentów z PAH poprzez skuteczne przeciwdziałanie remodelingu naczyń płucnych i poprawę parametrów hemodynamicznych, takich jak ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) i opór naczyniowy płucny (PVR). Tradycyjne strategie leczenia PAH koncentrują się na osiągnięciu niskiego ryzyka w krótkim okresie, mierzonego za pomocą wskaźników takich jak klasa funkcjonalna, dystans w teście 6-minutowego marszu (6MWD), poziom NT-proBNP oraz obrazowanie prawej komory.

Poniżej zestawiono zalecenia European Society of Cardiology and European Respiratory Society z 2022 r., które zostały przetłumaczone na język polski przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne [ESC/ERS 2022].

3.8.1 Ogólne zasady postępowania

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego zależy od kilku kluczowych czynników, które mają wpływ na decyzje terapeutyczne, m.in.

- a) **Typ i przyczyna nadciśnienia płucnego:** PAH może być pierwotne (idiopatyczne) lub wtórne (spowodowane innymi schorzeniami, takimi jak choroby serca, choroby płuc, choroby tkanki łącznej, czy zaburzenia metabolizmu). Typ nadciśnienia płucnego ma kluczowe znaczenie dla wyboru leczenia [ESC/ERS 2022].
- b) **Stopień ciężkości choroby:** Leczenie zależy od klasyfikacji ciężkości nadciśnienia płucnego ocenianego za pomocą FC-WHO. Klasyfikacja ta obejmuje cztery klasy, gdzie klasa I oznacza brak objawów i klasa IV wskazuje na ciężkie objawy. Im wyższa klasa, tym terapia jest bardziej złożona [McLaughlin 2015].
- c) **Objawy kliniczne:** Obecność i nasilenie objawów, takich jak duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej czy pocenie się, wpływają na wybór terapii. Pacjenci z nasilonymi objawami mogą wymagać intensywniejszego leczenia [Benza 2010].

Ale także odpowiedź pacjenta na wcześniejsze leczenie, wiek i obecność innych chorób (np. choroby serca, cukrzyca), dostępność leczenia, gdzie wybór leczenia może być uzależniony od dostępności konkretnych leków, technologii oraz zasobów medycznych w danym regionie. Kluczowym czynnikiem w podejmowaniu decyzji terapeutycznych są także preferencje pacjenta oraz jego obawy dotyczące leczenia, w tym wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych [ESC/ERS 2022].

Celem leczenia jest osiągnięcie statusu niskiego ryzyka zgonu (FC-WHO), co jest związane z dobrym rokowaniem. Leki swoiste dla TNP to:

- a. inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) (sildenafil, tadalafil) - leki zwiększające stężenie tlenu azotu w tętnicach płucnych,
- b. antagoniści receptora endoteliny (ambrisentan, bosentan, macytentan) - leki blokujące działanie endoteliny, substancji silnie obkurczającej naczynia płucne, która u pacjentów z TNP jest wydzielana w nadmiarze,

- c. prostacyklina (epoprostenol), analogi prostacykliny (treprostinil, iloprost) lub selektywny agonista receptorów prostacykliny (seleksypag) - leki rozszerzające naczynia oraz hamujące proces zlepiania się płytek krwi i tworzenia zakrzepów; u pacjentów z TNP hamują postęp choroby,
- d. stymulatory cykazy guanylowej (riociguat) - działają podobnie jak tlenek azotu: rozszerzają naczynia krwionośne, hamują proliferację komórek mięśni gładkich naczyń i agregację płytek krwi,
- e. blokery kanału wapniowego (antagoniści wapnia) - hamują napływ do komórek wapnia, który jest niezbędny do skurczu mięśni gładkich tworzących ścianę naczynia; zalecane tylko u pacjentów z dodatnim testem reaktywności tętnic płucnych.

W przypadkach ciężkiego nadciśnienia płucnego może być konieczne zastosowanie bardziej inwazyjnych opcji, takich jak przeszczep płuc.

Podsumowując, leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego jest złożonym procesem, który wymaga indywidualnego podejścia do każdego pacjenta, a decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane w oparciu o kompleksową ocenę stanu zdrowia pacjenta oraz aktualne wytyczne kliniczne.

Jeżeli pacjent na początku terapii znajduje się w obszarze niskiego lub pośredniego ryzyka, zwykle rozpoczyna się leczenie skojarzone dwoma doustnymi lekami: antagonistą endoteliny (ERA, ang. *endothelin receptor antagonists*) oraz inhibitorem fosfodiesterazy-5 (PDE5, ang. *phosphodiesterase-5 inhibitors*). Jeśli po 3-6 miesiącach status ryzyka nie poprawia się do niskiego, należy zwiększyć intensywność leczenia, wprowadzając terapię z użyciem trzech doustnych leków lub w przypadku pacjenta w wysokim lub wysokim pośrednim ryzyku, przejść do terapii maksymalnej. Natomiast jeśli pacjent od początku kwalifikuje się do grupy wysokiego ryzyka, terapia maksymalna jest wdrażana natychmiast [Mularek - Kubzdela 2022].

W leczeniu zachowawczym, można także zastosować maksymalną terapię farmakologiczną. Jest to intensywne leczenie zachowawcze tętniczego nadciśnienia płucnego, które obejmuje potrójną terapię skojarzoną z zastosowaniem prostacykliny (PCA) w formie dożylniej lub podskórnej. Wprowadzenie jednocześnie trzech leków z różnych grup pozwala na korektę wszystkich szlaków patofizjologicznych odpowiedzialnych za zmiany naczyniowe. Początkowa terapia z użyciem dwóch grup leków (ERA i PDE5) prowadzi do większego obniżenia oporu naczyniowego płuc (PVR) niż monoterapia jakimkolwiek z tych leków, natomiast wprowadzenie trzech leków (ERA, PDE5 i PCA) skutkuje największym zmniejszeniem PVR, osiągającym około 70% [Mularek - Kubzdela 2022].

Poniżej przedstawiono grupy leków stosowanych w leczeniu PAH, szczegółowe informacje dotyczące użycia leków z poszczególnych klas przedstawiono w rozdziale 3.7.

Antagoniści wapnia

W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów, którzy wykazali dodatnią odpowiedź w ostrej próbie wazoreaktywności, stosowanie antagonistów kanału wapniowego (CCB) może przynieść znaczącą poprawę stanu klinicznego. Antagoniści wapnia działają poprzez wpływ na mechanizmy regulujące napięcie naczyń, co przyczynia się do obniżenia ciśnienia w tętnicach płucnych. Najczęściej stosowanymi lekami z tej grupy są nifedypina, diltiazem i amlodypina, wszystkie podawane doustnie. Ze względu na długi okres półtrwania

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

oraz dobrą tolerancję pacjentów coraz częściej wybierane są amlodypina i felodypina, które zapewniają stabilne działanie i wygodę stosowania [ESC/ERS 2022].

W przypadku PAH, aby osiągnąć oczekiwany efekt terapeutyczny, stosowane dawki CCB muszą być stosunkowo wysokie, co wymaga stopniowego zwiększania ich w celu umożliwienia organizmowi adaptacji i zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych. Do najczęściej występujących skutków ubocznych należą niedociśnienie tętnicze i obrzęki obwodowe. W niektórych przypadkach próba odstawienia CCB może prowadzić do pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, co wymaga włączenia terapii skojarzonej, czyli łączenia antagonistów wapnia z lekami zarejestrowanymi w terapii PAH. Takie podejście umożliwia uzyskanie większej stabilności stanu klinicznego, co ma szczególne znaczenie w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, gdzie skuteczne obniżenie ciśnienia płucnego jest kluczowe dla poprawy jakości życia pacjentów [ESC/ERS 2022].

Antagoniści receptora endoteliny

Antagoniści receptora endoteliny (ERA) odgrywają istotną rolę w terapii PAH, przeciwdziałając skurczom naczyń i proliferacji komórek mięśni gładkich, wywoływanym przez wiązanie endoteliny-1 z receptorami typu A i B. Ambrisentan, preferencyjnie wiążący się z receptorem A, skutecznie łagodzi objawy PAH, poprawia wydolność wysiłkową i parametry hemodynamiczne, jednak może powodować obrzęki obwodowe. Bosentan, lek podawany doustnie to podwójny antagonist receptorów A i B, również poprawia wydolność wysiłkową i opóźnia pogorszenie kliniczne, ale zwiększa ryzyko wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych, co wymaga comiesięcznej kontroli czynności wątroby oraz ostrożności w stosowaniu leków antykoncepcyjnych i przeciwzakrzepowych z uwagi na interakcje farmakokinetyczne. Macitentan, kolejny doustny podwójny antagonist, skutecznie poprawia wydolność wysiłkową i zmniejsza ryzyko pogorszenia klinicznego, przy czym nie wykazano hepatotoksyczności, choć w niektórych przypadkach może obniżać poziom hemoglobiny [ESC/ERS 2022]. Antagoniści receptora endoteliny, tacy jak ambrisentan, bosentan czy macitentan, mogą powodować działania niepożądane, w tym problemy z wątrobą (zwiększenie poziomu enzymów wątrobowych), zaburzenia pokarmowe (ból brzucha, nudności, zaparcia), obrzęki, ból głowy, anemię, zawroty głowy, zmęczenie oraz reakcje skórne (wysypka, świąd). Rzadko mogą wystąpić zaburzenia oddychania. Zaleca się regularne monitorowanie funkcji wątroby i układu krążenia u pacjentów leczonych tymi lekami [ChPL Ambrisentan, ChPL Bosentan, ChPL Macitentan].

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 i stymulatory cykazy guanylowej

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) i stymulatory cykazy guanylowej (sGC) odgrywają istotną rolę w terapii PAH, działając na szlak NO-cGMP, który wpływa na rozszerzenie naczyń płucnych. Sildenafil, doustny inhibitor PDE5, wykazał w badaniach poprawę wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych u pacjentów z PAH, chociaż jego działania niepożądane, takie jak ból głowy i krwawienia z nosa, są związane z efektem wazodylatacyjnym. Tadalafil, przyjmowany raz dziennie, wykazuje podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa jak sildenafil, z korzyściami w zakresie wydolności i nasilenia objawów. Riociguat, doustny stymulator sGC, również poprawia wydolność wysiłkową i parametry hemodynamiczne u pacjentów z PAH, nawet przy współistniejącym leczeniu ERA lub analogami prostacykliny. Ze względu na ryzyko niedociśnienia przeciwwskazane jest łączenie inhibitorów PDE5, stymulatorów sGC i azotanów [ESC/ERS 2022]. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (iPDE5), mogą powodować działania niepożądane, w tym ból głowy, zawroty głowy, zaczerwienienie twarzy, niestrawność, ból pleców, ból mięśni, obrzęki kończyn dolnych oraz problemy z widzeniem

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

(np. zamglenie). Rzadziej mogą wystąpić reakcje alergiczne, hipotensja oraz zaburzenia erekcji. U pacjentów leczonych tymi lekami konieczne jest monitorowanie funkcji układu krążenia, zwłaszcza w przypadku współistniejących chorób serca [ChPL Sildenafil, ChPL Tadalafil].

Inhibitory prostacyklin i agonisty receptora prostacykliny

W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego stosuje się analogi prostacykliny oraz agonistów receptora prostacykliny, gdyż u pacjentów z PAH dochodzi do zaburzeń w produkcji prostacykliny. Leki te mają silne działanie rozszerzające naczynia krwionośne, hamują agregację płytek krwi, a dodatkowo wykazują działanie cytoprotekcyjne i antyproliferacyjne. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są bóle głowy, zaczerwienienie skóry, bóle żuchwy oraz biegunka [ESC/ERS 2022].

Epoprostenol jest lekiem wymagającym ciągłego wlewu dożylnego przy użyciu pompy infuzyjnej i tunelizowanego cewnika centralnego. Jego stosowanie wykazało skuteczność u pacjentów z PAH, poprawiając wydolność fizyczną, hemodynamikę oraz zmniejszając śmiertelność. Ze względu na konieczność użycia cewnika centralnego, pacjenci są narażeni na ryzyko infekcji oraz powikłań związanych z awarią pompy [ESC/ERS 2022].

Iloprost to analog prostacykliny podawany wziewnie 6-9 razy dziennie. W badaniach wykazano, że poprawia wydolność fizyczną i parametry hemodynamiczne u pacjentów z PAH oraz przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) [ESC/ERS 2022].

Treprostynil jest dostępny do podawania podskórnego, dożylnego, wziewnego oraz doustnego. Postać podskórna poprawia wydolność fizyczną i hemodynamikę pacjentów, choć może wywoływać ból w miejscu podania, co często prowadzi do odstawienia leku. Wersja wziewna i doustna treprostynilu wykazuje dodatkowe korzyści, takie jak poprawa jakości życia pacjentów, choć wersja doustna nie jest dostępna w Europie [ESC/ERS 2022].

Beraprost to doustny analog prostacykliny, który w badaniach wykazał krótkotrwałą poprawę wydolności fizycznej pacjentów z PAH, jednak nie daje trwałych korzyści hemodynamicznych. Z tego powodu nie jest dopuszczony do obrotu w Europie [ESC/ERS 2022].

Seleksypag, doustny i selektywny agonista receptora prostacykliny, zmniejsza opór naczyń płucnych i ryzyko poważnych zdarzeń klinicznych, takich jak pogorszenie stanu zdrowia i śmiertelność. W badaniach wykazano, że seleksypag, stosowany zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami, zmniejsza ryzyko pogorszenia stanu zdrowia pacjentów z PAH. Najczęściej zgłaszanymi skutkami ubocznymi są bóle głowy, biegunka oraz bóle żuchwy [ESC/ERS 2022].

Leki te stanowią szeroką gamę opcji terapeutycznych dla pacjentów z PAH. Wybór leku zależy od klasy czynnościowej pacjenta, skuteczności i tolerancji leczenia oraz ryzyka powikłań wynikających z różnych metod podania [ESC/ERS 2022]. Inhibitory te mogą powodować działania niepożądane, w tym bóle głowy, nudności, biegunki, zawroty głowy, obrzęki obwodowe, bóle mięśni, a także gorączkę. Często występują także reakcje miejscowe w miejscu podania leku, zwłaszcza w przypadku terapii dożylnej lub podskórnej. Rzadziej mogą pojawić się reakcje alergiczne, niedociśnienie, kaszel, a także problemy z wątrobą. U pacjentów stosujących te leki zaleca się regularne monitorowanie funkcji wątroby, układu pokarmowego oraz układu krążenia [ChPL treprostynil, ChPL iloprost, ChPL seleksypag].

Przeszczepienie płuc i przeszczepienie serca i płuc

Przeszczepienie płuc jest ważną opcją leczenia dla pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, u których zoptymalizowana terapia farmakologiczna nie przyniosła efektu. Skierowanie do ośrodka transplantacyjnego należy rozważyć na wczesnym etapie choroby, szczególnie w przypadku:

1. braku odpowiedzi na leczenie,
2. wysokiego ryzyka zgonu (roczna śmiertelność >10%),
3. postaci choroby, która źle reaguje na terapię zachowawczą (np. PVOD lub PCH).

Obecnie najczęściej wykonuje się przeszczepienie obu płuc, a przeszczep serca i płuc jest stosowany w przypadku dodatkowych wad serca. Dzięki systemowi punktacji (LAS) zmniejszono śmiertelność na liście oczekujących i zwiększono dostępność narządów. Pacjenci i ich rodziny powinni być w pełni zaangażowani w proces podejmowania decyzji, mając jasny obraz ryzyka i korzyści. Długoterminowe wyniki po przeszczepieniu są dobre – u pacjentów, którzy przeżyli pierwszy rok, mediana przeżycia wynosi 10 lat [ESC/ERS 2022].

Leczenie interwencyjne

Balonowa septostomia przedsionkowa i zespolenie Pottsa

Balonowa septostomia przedsionkowa obejmuje wytworzenie połączenia międzyprzedsionkowego, a zespolenie Pottsa obejmuje połączenie lewej PA z aortą zstępującą. Celem obu zabiegów jest odciążenie prawego serca i poprawa krążenia systemowego, a tym samym zwiększenie efektywności transportu tlenu pomimo obniżonego wysycenia krwi tętniczej tlenem. Oba zabiegi są złożone i związane z wysokim ryzykiem, w tym znaczną śmiertelnością okołozabiegową. W związku z tym rzadko przeprowadza się je u chorych z PAH, a ich wykonanie można rozważyć wyłącznie w ośrodkach, których personel ma doświadczenie z tą metodą [ESC/ERS 2022].

Skuteczne leczenie pacjentów z PAH wymaga kompleksowego podejścia terapeutycznego oraz współpracy zespołu specjalistów. Oprócz stosowania specyficznej farmakoterapii PAH, istotnym elementem optymalnej opieki nad pacjentem są zasady postępowania ogólnego oraz wytyczne dotyczące szczególnych sytuacji klinicznych. Kluczowe jest także odpowiednie leczenie ogólnoustrojowych skutków nadciśnienia płucnego i niewydolności prawej komory, które często zwiększają obciążenie chorobowe pacjentów. Poniżej przedstawiono postępowania ogólne [ESC/ERS 2022].

Oprócz terapii celowanej, kompleksowe leczenie PAH obejmuje ogólne działania, takie jak: tlenoterapia, stosowanie diuretyków w celu optymalizacji objętości krwi, wsparcie psychospołeczne oraz umiarkowana aktywność fizyczna. Przed wyborem metody leczenia pacjentom i ich bliskim należy przekazać rzetelne informacje na temat korzyści i ryzyka związanych z dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Pozwoli to na świadome podjęcie decyzji we współpracy z zespołem specjalistów. Decyzje dotyczące leczenia pacjentów z IPA, HPA, DPA lub PAH-CTD powinny uwzględniać obecność chorób współistniejących oraz stopień zaawansowania choroby, oceniony na podstawie wielopoziomowej analizy ryzyka [ESC/ERS 2022].

3.8.2 Szlaki terapeutyczne

Istotą PAH jest uszkodzenie śródbłonna oraz przebudowa (remodeling) tętniczek płucnych. Zmiany naczyniowe są wynikiem nieprawidłowego funkcjonowania trzech kluczowych szlaków: endoteliny (bosentan, macytentan, ambrisentan), tlenku azotu (riociguat, sildenafil, tadalafil) oraz prostacykliny (epoprostenol, treptostinil, iloprost, selexipag). Leki stosowane w terapii PAH wpływają na zwężenia naczyń krwionośnych związanego z PAH, ale nie zajmują się podstawowym remodelingiem naczyniowym. Wszystkie te leki wykazują działanie wazodylatacyjne, a także mają właściwości antyproliferacyjne [Mularek - Kubzdela 2022].

Wytyczne zalecają rozpoczęcie terapii ukierunkowanej na sygnalizację endotelinową i tlenku azotu (ERA + inhibitory PDE5), a następnie eskalację do terapii prostacyklinowej. Aktualne wytyczne uznają terapię potrójną, która celuje w każdy z tych szlaków, w tym zastosowanie prostacykliny pozajelitowej, za maksymalną terapię medyczną przed przeszczepem płuc lub serca [ESC/ERS 2022].

Sotatercept wprowadza nowy mechanizm do terapii PAH, koncentrując się na modulacji szlaku TGF- β . Jest pierwszym i jedynym lekiem biologicznym oraz inhibitorem sygnalizacji aktywiny (ASi)², który celuje w podstawowy remodeling naczyniowy, będący cechą charakterystyczną nadciśnienia płucnego. Sotatercept może zmienić przebieg choroby poprzez wpływ na mechanizmy biologiczne prowadzące do remodelingu naczyń krwionośnych. Sotatercept jest rozważany jako opcja leczenia skojarzonego z innymi lekami, co może zaoferować synergistyczne efekty terapeutyczne. W połączeniu z innymi klasami leków, takimi jak inhibitory PDE5, prostanoidy, lub antagoniści receptora endoteliny (ERA), możliwe jest uzyskanie lepszego efektu leczniczego w kontrolowaniu i zarządzaniu PAH [Humbert 2022].

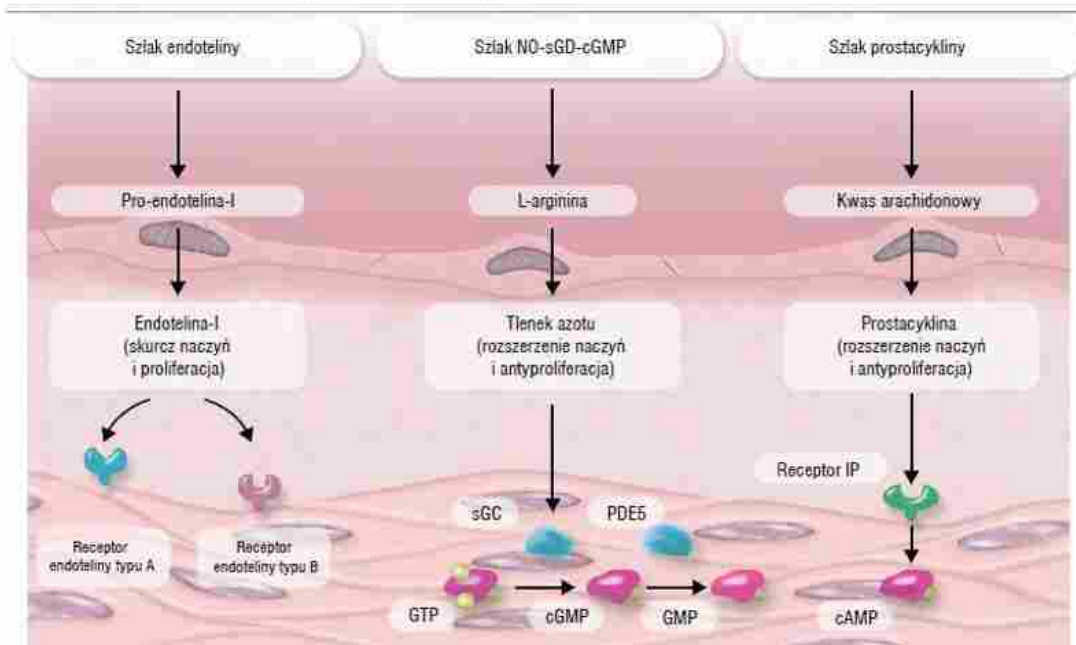
Szczegóły na temat trzech głównych szlaków działania obecnych terapii oraz szlaku Activin/TGF- β opisano poniżej [Chin 2024].

Na Ryc. 9 pokazano przekrój poprzeczny małej tętnicy płucnej (<500 μ m średnicy), charakterystyczny dla PAH, gdzie widoczne są pogrubienie ściany naczynia (rozrost błony wewnętrznej) oraz przerost mięśniówki. Komórki śródbłonna w takich naczyniach są dysfunkcyjne - produkują mniej prostacykliny i tlenku azotu (NO), a więcej endoteliny-1. Dochodzi też do zwiększenia sygnalizacji przez receptory ActRIIA/B, co prowadzi do dysfunkcji komórek śródbłonna i rozrostu komórek mięśni gładkich naczyń [Hoepfer 2023a].

Obecne terapie skupiają się na specyficznych celach w układzie krążenia płucnego. Mimo postępów w rozwijaniu leków rozszerzających naczynia, PAH wciąż jest chorobą postępującą - 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi tylko 62%. Dodatkowo obecne terapie wiążą się z działaniami niepożądanymi, trudnościami w osiągnięciu optymalnych dawek oraz problemami z przestrzeganiem zaleceń i przerwaniem leczenia [Boucly 2021].

² W PAH zwiększone poziomy aktywiny A mogą prowadzić do zaburzeń w równowadze między sygnałami sprzyjającymi a hamującymi wzrost, co z kolei skutkuje proliferacją komórek naczyń krwionośnych oraz ich remodelingiem. Inhibitory aktywiny A (sotatercept) mogą pomóc w przywróceniu tej równowagi, poprawiając sytuację kliniczną pacjentów z PAH poprzez hamowanie nadmiernego wzrostu komórek i remodelingu naczyń.

Ryc. 9 Ścieżki leczenia PAH [ESC/ERS 2022]



Skróty: cAMP- cykliczny monofosforan adenozy; (c)GMP- (cykliczny) monofosforan guanozy; GTP- guanozyno-5'-trifosforan; receptor IP- receptor dla prostacykliny; NO- tlenek azotu; PDE5- fosfodiesteraza typu 5 sGC- rozpuszczalna cyklaza guanylowa

Szlak tlenku azotu

Szlak tlenku azotu (NO) odgrywa ważną rolę w rozwoju chorób sercowo-płucnych. NO produkowany przez komórki śródbłonna powoduje rozkurcz mięśni gładkich naczyń, co zmniejsza ich zwężenie. W terapii PAH stosuje się inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5, np. sildenafil i tadalafil) oraz stymulatory cyklazy guanylowej (riociguat), które wspierają ten mechanizm. Leki te są skuteczne, ale mogą powodować działania niepożądane, takie jak niedokrwistość, zawroty głowy, biegunka czy bóle mięśni. Niektóre z nich wymagają testów ciążowych ze względu na ryzyko teratogenności [Swisher 2023, Reinero 2021].

Szlak endoteliny

Endotelina to peptyd produkowany głównie przez komórki śródbłonna, który powoduje silne zwężenie naczyń i stymuluje rozrost komórek mięśni gładkich. W PAH stwierdza się podwyższone poziomy endoteliny z powodu zwiększonej produkcji przez komórki śródbłonna i utrudnionego jej usuwania. Antagoniści receptorów endoteliny (ERA) ambrisentan, bosentan i macytentan zmniejszają poziom endoteliny, co prowadzi do rozszerzenia naczyń i zmniejszenia ich zwężenia. Macytentan jest również dostępny w połączeniu z tadalafillem jako terapia skojarzona. Leki te mogą powodować działania niepożądane, takie jak ból brzucha, niedokrwistość, biegunka, bóle głowy, obrzęki obwodowe czy refluks. Ze względu na ryzyko obrzęku płuc i zaostrzenia niewydolności serca, ERA są przeciwwskazane u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Niektóre ERA, jak bosentan, wiążą się z ryzykiem zaburzeń funkcji wątroby, a ambrisentan i macytentan są toksyczne dla wątroby i teratogenne, co wymaga regularnych testów ciążowych u kobiet w wieku rozrodczym. Działania niepożądane są częstą przyczyną przerwania terapii ERA - odsetek ten wynosi od 2,5% (macytentan w Chinach) do 18% (ambrisentan w badaniu z Wielkiej Brytanii) [Correale 2018, Swisher 2023, Chen 2022].

Szlak prostacykliny

Szlak prostacykliny odpowiada za produkcję wazodylatora, który jest wydzielany przez komórki śródbłonka tętnicy płucnej. Prostacyklina wiąże się z receptorami na komórkach śródbłonka i płytkach krwi, aktywując białko G i prowadząc do rozluźnienia mięśni gładkich naczyń oraz hamowania agregacji płytek. W PAH, gdzie występuje nadmiar wazokonstryktorów (np. endoteliny), stosowanie prostacykliny i jej analogów przeciwdziała zwężeniu naczyń, wspierając ich rozszerzenie. Do leczenia PAH dostępne są różne formy prostacykliny: epoprostenol (wlew dożylny, podawany w formie pompy), treprostynil (doustny, wziewny, podskórny i wlewy dożylne podawane w formie pompy, iloprost (wziewny), iberaprost (doustny, niezatwierdzony w Europie). Dodatkowo stosuje się agonistę receptorów prostacykliny, selexipag (doustny i dożylny). Jednak leki te często wywołują działania niepożądane, takie jak ból głowy, biegunka, zaczerwienienie skóry czy ból szczęki. Wlewy IV i SC są szczególnie trudne w obsłudze, niosąc ryzyko zakażeń krwi i przerw w terapii, co może prowadzić do zaostrzenia choroby. Problemy związane z podawaniem, trudności w osiągnięciu docelowej dawki i skutki uboczne skutkują niską zgodnością pacjentów z leczeniem oraz wysokim odsetkiem przerw terapii (33-85,7%). Dostępne terapie wciąż nie rozwiązują problemu przebudowy naczyń w PAH, a choroba postępuje, pogarszając funkcję prawej komory serca. Większość pacjentów nie osiąga niskiego ryzyka w pierwszym roku leczenia, a średni czas przeżycia wynosi 6-7 lat od diagnozy. Potrzebne są nowe terapie, które skuteczniej radziłyby sobie z tą progresywną chorobą [Ruan 2010, Dhoble 2022, Swisher 2023].

Szlak Activin/TGF- β

Szlak Activin/TGF- β jest kluczowy dla procesu przebudowy naczyń, będącego główną cechą PAH. U pacjentów z PAH obserwuje się osłabienie ochronnego, antyproliferacyjnego sygnalizowania BMPR2 oraz zwiększoną aktywność proproliferacyjnych ligandów, takich jak activin A, GDF8 i GDF11. Nadekspresja tych ligandów prowadzi do wzmożonej proliferacji komórek ścian naczyń i remodelingu naczyń płucnych. Zmniejszona ekspresja BMPR2, związana z mutacjami lub jej niedoborem w płucach, przyczynia się do rozwoju PAH i nasila przebudowę naczyń. Sotatercept to pierwszy i jedyny lek, który bezpośrednio celuje w zaburzoną równowagę sygnalizacji activin/BMPR2, przeciwdziałając podstawowym mechanizmom remodelingu naczyń w PAH [Atkinson 2002, Gilbane 2015, Morell 2019, Guignabert 2021].

3.8.3 Polska praktyka kliniczna

Obecnie leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych w Polsce prowadzone jest w 23 wyspecjalizowanych ośrodkach (Tab. 9). Pacjenci z PAH powinni być leczeni w referencyjnych placówkach dysponujących odpowiednią wiedzą, doświadczeniem oraz zapleczem diagnostycznym i terapeutycznym. Celem leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego jest osiągnięcie tzw. profilu niskiego ryzyka, co oznacza szanse rocznego przeżycia przekraczające 95%.

Leczenie farmakologiczne rozpoczyna się od zastosowania jednego leku. W praktyce jednak pacjenci bardzo rzadko pozostają na monoterapii przez dłuższy czas. Po około trzech miesiącach, jeśli pacjent kwalifikuje się do programu lekowego, zazwyczaj następuje rozszerzenie terapii do podwójnej lub potrójnej, w zależności od potrzeb pacjenta oraz jego odpowiedzi na leczenie. Terapia skojarzona z użyciem dwóch leków jest bardziej efektywna w porównaniu do monoterapii - skuteczniej hamuje postęp choroby, zmniejsza ilość nieplanowanych hospitalizacji oraz znacząco poprawia długoterminowe rokowanie.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Jeśli cele terapeutyczne, takie jak II klasa czynnościowa WHO, normalizacja stężenia BNP lub poprawienie hemodynamicznych wskaźników niewydolności prawej komory serca, nie zostaną osiągnięte, lekarz może zdecydować o dodaniu trzeciego leku doustnego lub zastosowaniu terapii pozajelitowej - w formie inhalacji lub specjalnych wlewów podskórnych lub dożylnych. Aktualnie nie jest finansowana żadna terapia, która mogłaby być stosowana jako terapia dodana do schematu 3-lekowego. Decyzja o włączeniu kolejnego leku do terapii powinna być podjęta odpowiednio wcześniej, a nie dopiero w momencie, gdy choroba ulegnie znaczącej progresji.

Jeśli pomimo leczenia farmakologicznego, w tym terapii prostacykliną podawanej dożylnie w formie pompy, u pacjenta następuje progresja choroby, jedyną dostępną opcją terapeutyczną staje się przeszczep płuca. Po zabiegu pacjent będzie musiał stosować leki immunosupresyjne przez całe życie, aby zapobiec odrzutom przeszczepu. W czasie oczekiwania na przeszczep płuca, w przypadku ciężkiego stanu pacjenta, lekarz może zdecydować o wykonaniu tzw. septostomii przedsionkowej. Jest to zabieg polegający na utworzeniu otworu między przedsionkami serca, co ułatwia przepływ krwi z prawej do lewej części serca [Kurzyńska 2018].

Refundowane w Polsce produkty lecznicze zawierające substancje czynne stosowane w leczeniu PAH u pacjentów dorosłych, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, obowiązującym od 1 kwietnia 2025 r. [Obwieszczenie MZ] przedstawiono w Tab. 18. Leczenie PAH w Polsce swoistą drogą farmaceutyczną w odbywa się w ramach programu lekowego B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Tab. 18 Produkty refundowane w leczeniu PAH [Obwieszczenie MZ]

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Grupa limitowa	Droga podania
ERA			
Bosentan - II, III lub IV FC-WHO (PL B.31)			
Bosentanum	Bosentan, tabl. powł., 125 mg	1056.0, Bosentan	Doustnie
Bosentanum	Bosentan Ranbaxy, tabl. powł., 125 mg	1056.0, Bosentan	
Bosentanum	Bosentan Sandoz GmbH, tabl. powł., 125 mg	1056.0, Bosentan	
Macytentan - III klasa czynnościowa (PL B.31)			
Macytentanum	Opsumit, tabl. powł., 10 mg	1139.0, Macytentan	Doustnie
Analogi prostacykliny			
Epoprostenol - IV FC-WHO (PL B.31)			
Epoprostenolum	Velettri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg	1130.0, Epoprostenol	Dożylnie, w formie pompy
Epoprostenolum	Velettri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg	1130.0, Epoprostenol	
Iloprost - IV FC-WHO			
Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	1063.0, Iloprost	Inhalacja z nablizatora
Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml	1063.0, Iloprost	
Treprostinil - IV FC-WHO (PL B.31)			
Treprostinilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1083.0, Treprostynilum	Podskórne lub dożylnie w formie pompy

Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1083.0, Treprostynilum	
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1083.0, Treprostynilum	
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 10 mg/ml	1083.0, Treprostynilum	
Treprostynilum	Tresuvi, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1083.0, Treprostynilum	
Treprostynilum	Tresuvi, roztwór do infuzji, 10 mg/ml	1083.0, Treprostynilum	
Treprostynilum	Tresuvi, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1083.0, Treprostynilum	
Treprostynilum	Tresuvi, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1083.0, Treprostynilum	
Agonista receptora prostacykliny			
Seleksypag - III FC-WHO (PL B.31)			
Selexipagum	Uptravi, tabl. powł., 1000 µg	1217.0, Seleksypag	Doustnie
Selexipagum	Uptravi, tabl. powł., 1200 µg	1217.0, Seleksypag	
Selexipagum	Uptravi, tabl. powł., 1400 µg	1217.0, Seleksypag	
Selexipagum	Uptravi, tabl. powł., 1600 µg	1217.0, Seleksypag	
Selexipagum	Uptravi, tabl. powł., 200 µg	1217.0, Seleksypag	
Selexipagum	Uptravi, tabl. powł., 200 µg	1217.0, Seleksypag	
Selexipagum	Uptravi, tabl. powł., 400 µg	1217.0, Seleksypag	
Selexipagum	Uptravi, tabl. powł., 600 µg	1217.0, Seleksypag	
Selexipagum	Uptravi, tabl. powł., 800 µg	1217.0, Seleksypag	
PDE5			
Sildenafil - II, III lub IV FC-WHO (PL B.31)			
Sildenafil citras	Sildenafil Aurovitas, tabl. powł., 20 mg	1076.0, Sildenafilum	Doustnie
Sildenafilum	GraPHidam, tabletki powlekane, 20 mg	1076.0, Sildenafilum	
Sildenafilum	Remidia, tabl. powł., 20 mg	1076.0, Sildenafilum	
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	1076.0, Sildenafilum	
Sildenafilum	Sildenafil Zentiva, tabl. powł., 20 mg	1076.0, Sildenafilum	
Sildenafilum	Silungo, tabl. powł., 20 mg	1076.0, Sildenafilum	
Symulator rozpuszczalnej cyklazy guanylowej			
Riociguat - II lub III FC-WHO (PL B.31)			
Riociguatum	Adempas, tabl. powł., 0,5 mg	1138.0, Riociguat	Doustnie
Riociguatum	Adempas, tabl. powł., 1 mg	1138.0, Riociguat	
Riociguatum	Adempas, tabl. powł., 1,5 mg	1138.0, Riociguat	
Riociguatum	Adempas, tabl. powł., 2 mg	1138.0, Riociguat	
Riociguatum	Adempas, tabl. powł., 2,5 mg	1138.0, Riociguat	

3.9 Niezaspokojone potrzeby kliniczne

Mimo dostępnych obecnie terapii i strategii leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH), zalecanych w obowiązujących wytycznych, nadal istnieją istotne, niezaspokojone potrzeby terapeutyczne, co podkreśla konieczność opracowania nowych, celowanych metod leczenia. Obecnie dostępne terapie leczenia PAH działają głównie poprzez rozkurcz mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych, mając na celu poprawę objawów PAH oraz spowolnienie postępu choroby, ale nie są ukierunkowane na podstawową patofizjologię choroby. W związku z tym rokowania i wskaźniki przeżywalności pozostają złe u pacjentów z PAH, którzy doświadczają szybkiego postępu choroby i znaczącego pogorszenia sprawności fizycznej. Obecnie dostępne terapie stosowane w Polsce opisane w rozdziale 3.8.3 mają na celu poprawę jakości życia pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem płucnym. Niemniej jednak, te terapie często okazują się niewystarczające, ponieważ ich działanie jest ograniczone w przypadkach, gdzie dochodzi do przebudowy naczyń krwionośnych. Trudno jest skutecznie wywołać rozkurcz mięśni gładkich w naczyniach, które zostały zmienione strukturalnie i stały się sztywne, co sprawia, że leczenie staje się mniej efektywne. Mimo zaleceń wytycznych i celów leczenia, retrospektywne badanie pacjentów z PAH zapisanych do Francuskiego Rejestru Nadciśnienia Płucnego w latach 2006-2018 wykazało, że ogólne wskaźniki przeżycia po 1, 3, 5 i 10 latach wynosiły 93%, 77%, 62% i 44% niezależnie od początkowego schematu leczenia, co wskazuje na to, że obecne metody leczenia są niewystarczające w poprawie wyników długoterminowych. Mimo stosowania szeregu zatwierdzonych terapii dwu- i trójlekowych, przeżywalność pacjentów była niezadowalająca, co wskazuje na potrzebę dalszego doskonalenia dostępnych metod leczenia [Ruopp 2020, Boucly 2021].

Ponadto, ciężkie i częste działania niepożądane, połączone z uciążliwym dobieraniem i podawaniem terapii celujących w szlak prostacykliny, mogą prowadzić do trudności w leczeniu i wysokich wskaźników odstawiania leków. Przykładowo pacjenci, którym przepisuje się schematy leczenia obejmujące prostacykliny PCA, często doświadczają bólu głowy, zaczerwienienia twarzy, bólu szczęki oraz poważnych działań niepożądanych związanych z podawaniem dożylnym (np. infekcje związane z cewnikami). Z powodu krótkiego okresu półtrwania biologicznego PCA, konieczne jest podawanie ich w infuzjach dożylnych lub zastrzykach podskórnych, co zwiększa ryzyko działań niepożądanych i dodatkowo pogarsza codzienne funkcjonowanie pacjentów oraz ich jakość życia. W związku z tym, działania niepożądane związane z leczeniem i podawaniem leków często prowadzą do wysokich wskaźników odstawiania terapii i nieskutecznej współpracy pacjentów z leczeniem [Ruopp 2022, Bissier 2020].

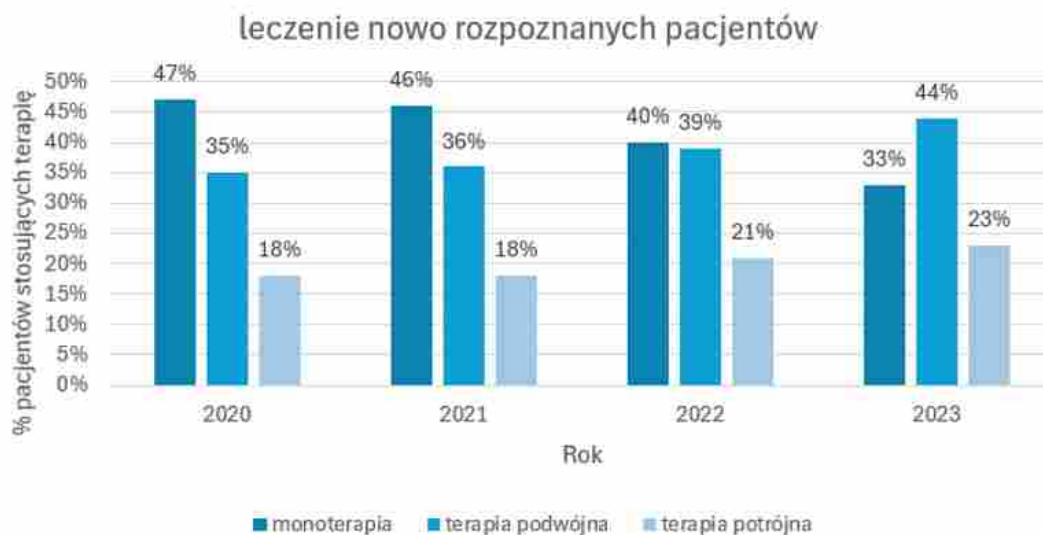
Obecnie brakuje terapii, które oferowałyby istotne, szerokie i trwałe korzyści kliniczne poprzez zmniejszenie ryzyka zgonu i hospitalizacji oraz jednocześnie poprawę zdolności funkcjonalnych i jakości życia pacjentów. Istnieje dodatkowa potrzeba dostępności terapii o lepszych profilach bezpieczeństwa i zmniejszonych obciążeniach związanych z podawaniem leków, aby zwiększyć przestrzeganie zaleceń i zoptymalizować wyniki leczenia. Ponadto, potrzebny jest lek o nowatorskim mechanizmie działania, który celuje w podstawową patogenezę PAH, aby odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby w długoterminowym leczeniu, a nie tylko spowalniać postęp choroby.

Sotatercept to innowacyjny, pierwszy w swojej kategorii selektywny inhibitor sygnalizacji aktywiny-A, białka należącego do rodziny czynników wzrostu TGF- β . Jego działanie skupia się na szlaku sygnalizacyjnym Activin/BMPRII, który odpowiada za regulację procesów zapalnych, proliferacji komórek oraz utrzymanie równowagi tkankowej. U osób z tętniczym nad-

ciśnieniem płucnym stwierdza się podwyższone stężenie aktywiny-A, co skutkuje nadmiernym rozrostem komórek naczyniowych, prowadzącym do zwężenia tętnic płucnych, wzrostu oporu naczyniowego i zwiększonego ciśnienia w tętnicy płucnej. Sotatercept, będący białkiem fuzyjnym ActRIIA-Fc, pełni funkcję „pułapki ligandowej”, wychwytyjąc nadmiar aktywiny-A. Dzięki temu pomaga przywrócić równowagę między sygnalizacją sprzyjającą i hamującą proliferację, ograniczając nadmierny wzrost komórek naczyniowych. Istnieją także przesłanki, że sotatercept może odwracać zmiany przebudowy naczyń płucnych typowe dla PAH [Rol 2018, Cahill 2012, Orriols 2017, Gale 2021].

W bazie danych BNP-PL przedstawiono dane dotyczące leczenia swoistego PAH w ramach monoterapii, terapii podwójnej oraz terapii potrójnej. Zgodnie z danymi liczba pacjentów z PAH stosujących monoterapię, terapię dwulekową lub trójlekową na dzień 31.08.2023 wynosi odpowiednio 311 (25,6%), 488 (40,1%) oraz 288 (23,7%) osób. Dane przedstawione na Ryc. 10 wskazują na wyraźny trend wzrostu stosowania terapii podwójnej. W 2020 roku 18% pacjentów stosowało terapię potrójną, a odsetek ten wzrósł do 21% w 2022 roku, a następnie do 23% w 2023 roku. Ten wzrost sugeruje stopniową tendencję ku coraz większemu stosowaniu terapii potrójnej. Z kolei odsetek pacjentów korzystających z monoterapii spadł z 47% w 2020 roku do 33% w 2023 roku. Terapia podwójna również wzrosła, z 35% w 2020 roku do 44% w 2023 roku. W 2020 roku dane dotyczą pacjentów rozpoznanych w okresie od 1 marca 2018 roku do 31 sierpnia 2020 roku (N=421). W 2021 roku dane odnoszą się do pacjentów rozpoznanych od 1 marca 2018 roku do 31 sierpnia 2021 roku (N=449). W 2022 roku dane obejmują przypadki rozpoznane od 1 marca 2018 roku do 31 sierpnia 2022 roku (N=537). Natomiast w 2023 roku dane dotyczą rozpoznań dokonanych od 1 marca 2018 roku do 31 sierpnia 2022 roku (N=601) z 20/21 ośrodków [BNP-PL 2023].

Ryc. 10 Leczenie swoiste nowo rozpoznanych pacjentów [BNP-PL 2023]

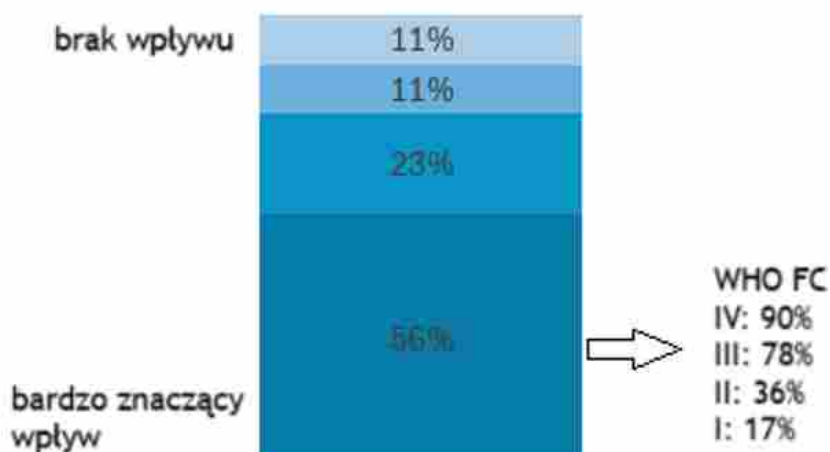


3.10 Obciążenie chorobą

Obciążenie kliniczne

Międzynarodowy Raport Pacjentów i Opiekunów opracowany przez PHA Europe podsumował wyniki badania przeprowadzonego w pięciu krajach europejskich, w którym analizowano wpływ tętniczego nadciśnienia płucnego na codzienne życie pacjentów i ich opiekunów. Badanie składało się z wywiadów jakościowych oraz kwestionariuszy ilościowych i objęło łącznie 326 pacjentów oraz 129 opiekunów. 56% pacjentów uznało PAH za chorobę o „bardzo znaczącym” wpływie na ich codzienne życie, a 23% określiło ten wpływ jako „umiarkowany”. Po przeprowadzeniu analizy w zależności od nasilenia objawów stwierdzono, że wyższy stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji WHO FC wiąże się z większym negatywnym wpływem na codzienne życie (bardzo znaczący wpływ zgłosiło 90% pacjentów w klasie FC IV w porównaniu do 17% pacjentów w klasie FC I). Na Ryc. 11 przedstawiono wpływ PAH na codzienne życie pacjentów, a w Tab. 19 raportowaną przez pacjentów zdolność do wykonywania szeregu aktywności oraz trudność związaną z nimi [EPHA 2012].

Ryc. 11 Wpływ PAH na codzienne życie pacjentów (n=326) [EPHA 2012]



Tab. 19 Zdolność do wykonywania aktywności fizycznej, czynności związanych z życiem codziennym oraz problemy społeczne lub związane z relacjami (zgłaszane przez pacjentów) (n=351) [EPHA 2012]

Aktywność	Trudność [%]
Aktywność fizyczna	
Uprawianie sportu/ćwiczenia	97%
Praca zawodowa	85%
Wchodzenie po schodach	83%
Podróżowanie/Wyjazdy na wakacje	77%
Spacer na krótkie dystanse	52%
Codziennie czynności	
Wykonywanie prac domowych/porządków	83%
Załatwianie spraw poza domem	72%

Aktywność	Trudność [%]
Branie prysznic	39%
Gotowanie	37%
Ubieranie się	33%
Relacje społeczne	
Intymne relacje z partnerem	63%
Czas wolny i zajęcia kulturalne	55%
Zabawa z dziećmi/wnukami	53%
Odwiedzanie znajomych/rodziny	43%
Bycie odwiedzanym przez znajomych/rodzinę	32%

Pacjenci z PAH spędzają znaczną część dnia w trybie siedzącym (92% czasu vs 80% u osób w grupie kontrolnej bez PAH), co koreluje z gorszym rokowaniem i ograniczeniami funkcjonalnymi. Badania pokazują, że zmniejszona aktywność fizyczna wiąże się z krótszym przeżyciem wolnym od przeszczepu i ogólnie gorszym rokowaniem w porównaniu z osobami bardziej aktywnymi. Wskazuje to na poważne fizyczne ograniczenia i konieczność interwencji poprawiających funkcjonowanie pacjentów z PAH [EPHA 2012].

PAH to postępująca choroba prowadząca do znacznej utraty sprawności fizycznej i niezależności, przy czym jej kliniczne skutki nasilają się wraz z postępem i ciężkością choroby. Wyższe klasy funkcjonalne wskazują na zaawansowaną chorobę oraz pogorszenie objawów kardiopulmonalnych i kardiowaskularnych, sprawności fizycznej, a także stanu emocjonalnego i poznawczego.

Wraz ze wzrostem klasy WHO FC (z II do III i z III do IV) istotnie statystycznie zwiększa się obciążenie objawami PAH, co potwierdzono za pomocą kwestionariusza PAH-SYMPACT³ ang. *Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact*) (wszystkie $p < 0,05$) [Chin 2018]. Hospitalizacje związane z PAH są częstsze u pacjentów w klasach WHO FC III i IV, co wiąże się z większym ryzykiem ponownych hospitalizacji i gorszym przeżyciem. Wyniki kwestionariusza potwierdzają informacje zawarte w Tab. 19, pacjenci z zaawansowanym PAH wykazują znaczne ograniczenie codziennej aktywności, które koreluje z gorszym rokowaniem [Burger 2014, Pugh 2012]. W badaniach odsetek osób ubiegających się o świadczenia z powodu niepełnosprawności wyniósł 39%, a wskaźnik przejścia na emeryturę z powodu niepełnosprawności w tej grupie jest istotnie wyższy niż w populacji ogólnej [Bartolome 2017]. Dodatkowym obciążeniem jest późna diagnoza PAH w zaawansowanym stadium oraz ograniczona skuteczność dostępnych terapii, co prowadzi do konieczności interwencji chirurgicznych, w tym przeszczepu płuc. Mimo to pacjenci z PAH mają najwyższy wskaźnik zgonów na liście oczekujących na przeszczep wśród wszystkich podgrup nadciśnienia płucnego, podkreślając potrzebę opracowania bardziej skutecznych terapii, które mogą opóźnić progresję choroby [Helgeson 2020].

Starzenie się wpływa na PAH, dodatkowo wydłużając opóźnienia w diagnozowaniu oraz pogarszając rokowania. U osób starszych obserwuje się również większe obciążenie kliniczne

³ PAH-SYMPACT jest 23-elementowym narzędziem służącym do oceny wyników zgłaszanych przez pacjentów, które pozwala na ocenę objawów oraz fizycznych i psychologicznych skutków PAH. Chociaż istnieje wiele innych narzędzi specyficznych dla danej choroby, PAH-SYMPACT jest jedynym narzędziem w pełni zweryfikowanym zgodnie z wytycznymi FDA z 2009 r. dotyczącymi opracowywania narzędzi do pomiaru wyników zgłaszanych przez pacjentów do stosowania w badaniach klinicznych

związane z PAH. Częstość występowania tej choroby wzrasta u pacjentów w wieku około 50-60 lat, co częściowo wynika z większej liczby stawianych diagnoz. Niemniej jednak, rzeczywista liczba przypadków może być nadal niedoszacowana ze względu na trudności w rozpoznawaniu PAH u starszych pacjentów, którzy często cierpią na schorzenia o podobnych, niespecyficznych objawach, takich jak zmęczenie czy osłabienie, na przykład niewydolność serca [Chen 2022].

Wpływ na jakość życia

Pacjenci z PAH doświadczają znaczącego wpływu na swój dobrostan społeczny i emocjonalny, co ma istotny negatywny wpływ na ogólną jakość życia (HRQoL). Często pacjenci z PAH wyrażają uczucia izolacji społecznej, które są głównie wynikiem braku zewnętrznych objawów choroby (jest to choroba "niewidoczna") oraz ograniczonego zrozumienia tej rzadkiej choroby wśród ogółu społeczeństwa. Uczucie izolacji społecznej może mieć szczególny wpływ na młodszych pacjentów, dla których interakcje społeczne są istotną częścią codziennego życia. Pacjenci często zgłaszają uczucia frustracji, niezrozumienia, gniewu oraz brak radości z aktywności, które wcześniej sprawiały im przyjemność, co pogarsza ich jakość życia (Ryc. 12) [Delcroix 2015, EPHA 2012].

Obniżona sprawność funkcjonalna pacjentów z PAH często powoduje wyczerpanie opiekunów, wynikające z przeciążenia obowiązkami oraz niepokoju i obaw związanych z pogarszającym się stanem zdrowia pacjenta.

Negatywny wpływ PAH na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) jest szczególnie widoczny w porównaniu z innymi poważnie wyniszczającymi i zagrażającymi życiu schorzeniami, takimi jak uraz rdzenia kręgowego, rak piersi, śródmiąższowa choroba płuc. Różnice w jakości życia mierzonej za pomocą fizycznej i psychicznej składowej są zróżnicowane w zależności od stanu chorobowego. Największa różnica między tymi dwoma wymiarami występuje w przypadku śródmiąższowej choroby płuc, gdzie fizyczna składowa wynosi 29, a psychiczna aż 56. Oznacza to znaczną przewagę lepszej oceny zdrowia psychicznego w porównaniu do stanu fizycznego. Z kolei w przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego wyniki są wyjątkowo niskie zarówno w fizycznej (36), jak i psychicznej (29) składowej, co wskazuje na znaczne obciążenie pacjentów w obu aspektach jakości życia, szczególnie w porównaniu z innymi chorobami. Korzystając z formularza SF-36 jako standaryzowanego narzędzia oceny HRQoL, pacjenci z PAH zgłosili gorszą jakość życia (tj. niższy średni wynik w skali fizycznej) niż pacjenci z urazem rdzenia kręgowego, poddawani leczeniu wielu postaci raka oraz cierpiący na poważne schorzenia sercowe i płucne. W przypadku komponentu psychicznego, średni wynik również wskazywał na znaczące obciążenie psychiczne związane z PAH, z niższymi wynikami jakości życia niż u pacjentów z rakiem piersi lub prostaty z przerzutami, POChP, śródmiąższową chorobą płuc, poddawanych rehabilitacji kardiologicznej oraz ocalałych z zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) [Taichman 2005].

Ryc. 12 Odsetek pacjentów zgłaszających, że emocje związane z PAH występują u nich „często” lub „bardzo często” [PAH Europe 2012]

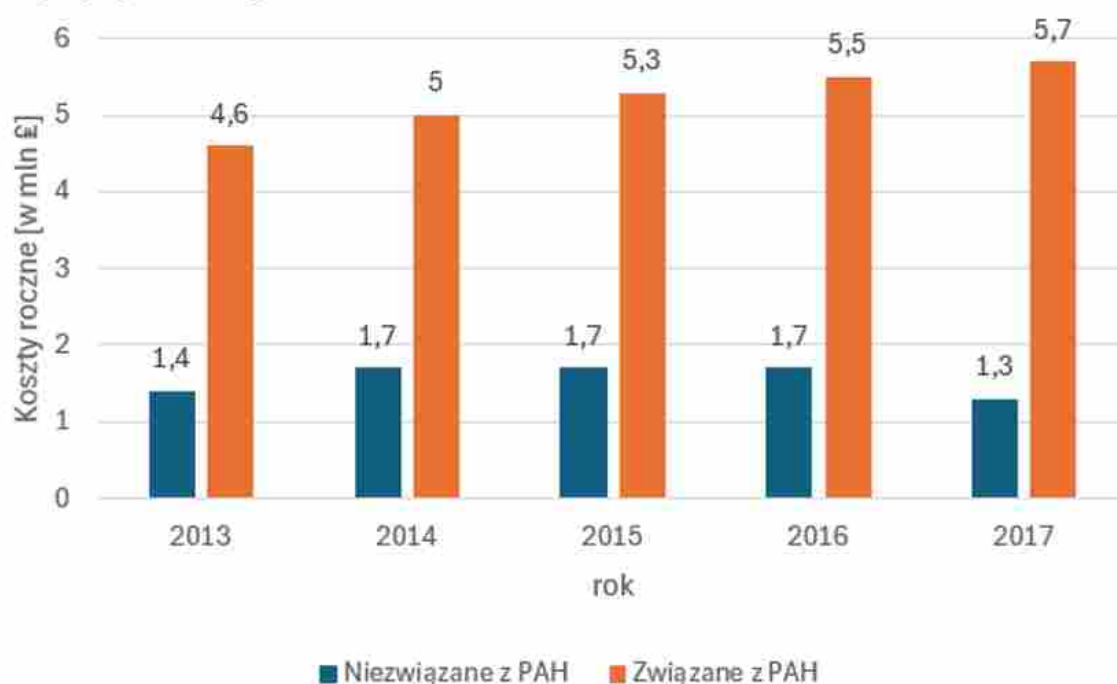


Obciążenie ekonomiczne

Znaczący wpływ na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej wskazuje na potrzebę poprawy strategii leczenia, które mogą spowolnić postęp choroby i zmniejszyć liczbę hospitalizacji. Retrospektywne badanie baz danych w Anglii wykazało, że około 80-84% pacjentów z PAH ma przynajmniej jedną hospitalizację w ciągu roku kalendarzowego, a 32-41% z nich korzysta przynajmniej raz z oddziału ratunkowego. Głównym czynnikiem generującym koszty związane z leczeniem PAH są hospitalizacje, które są średnio cztery razy droższe niż hospitalizacje niezwiązane z PAH [Pizzicatto 2022]. Średnia długość pobytu w szpitalu z powodu zdarzeń związanych z PAH wynosiła od 3,3 do 3,8 dni, co było dłuższe niż pobyty związane z innymi przyczynami. Znaczący wpływ na wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej wskazuje na konieczność wprowadzenia lepszych strategii leczenia, które mogą ograniczyć postęp choroby i liczbę hospitalizacji. Ryc. 13 przedstawia wykres gdzie pokazane są roczne koszty hospitalizacji związane i niezwiązane z pierwotnym nadciśnieniem płucnym w kolejnych latach. Z danych wynika, że koszty związane z PAH wykazują wyraźny trend wzrostu z roku na rok. Z kolei koszty niezwiązane z PAH pozostają na stosunkowo stabilnym poziomie. Wzrost kosztów związanych z PAH może być wynikiem coraz wyższej liczby hospitalizacji pacjentów, rosnącej intensywności leczenia oraz wzrostu kosztów opieki medycznej związanej z tą chorobą [Exposto 2021].

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Ryc. 13 Roczny koszt [w funtach] hospitalizacji pacjentów związany z PAH i niezwiązany z PAH w Anglii [Exposto 2021]



3.11 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lek Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, jest wskazany do stosowania w leczeniu PAH u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową (ang. FC, *Functional Class*) II do III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu- lub trójkowej jest nieskuteczne lub źle tolerowane

Wniosek refundacyjny dotyczyć będzie objęcia finansowaniem sotaterceptu w ramach programu lekowego B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Kryteria włączenia i wykluczenia do programu zostały przedstawione w rozdziale 10.1 Proponowana treść programu lekowego. Sotatercept zgodnie z wnioskiem refundacyjnym miałby być stosowany jako terapia dodana do optymalnego leczenia podstawowego (do terapii dwu- lub trójkowej u pacjentów w II i III klasie WHO FC), jeśli dotychczasowe leczenie jest nieskuteczne lub źle tolerowane jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu- lub trójkowej.

Zgodnie z zaproponowanym programem lekowym B.31, sotatercept będzie dodany do terapii podstawowej złożonej z dwóch lub trzech poniższych grup:

- bosentan albo macytentan
- sildenafil albo riociguat
- iloprost, seleksypag, treprostinil albo epoprostenol

W związku z tym, należy przyjąć, że optymalne leczenie standardowe stanowi kombinację dwu- lub trój-lekowego schematu leczenia z powyższych substancji.

Co istotne, populacja pacjentów w badaniu STELLAR jest zgodna z przedstawionymi kryteriami do programu lekowego, co podkreśla spójność założeń badania z praktyką kliniczną

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

dotyczącą kwalifikacji pacjentów. Zgodnie z tym badaniem, 96% pacjentów biorących w nim udział stosowało początkową terapię skojarzoną (podwójną lub potrójną). W badaniu 48,6% uczestników stanowiły osoby w II klasie czynnościowej WHO, a 51,4% pacjentów znajdowało się w III klasie czynnościowej, co odpowiada rozkładowi populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w zaawansowanym stadium choroby [AKL Sotatercept 2025].

Oszacowanie populacji docelowej

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono ankietę wśród ekspertów, na podstawie której oszacowano populację docelową. Wyniki ankiety przedstawione zostały szczegółowo w dokumencie BIA. Poniżej w Tab. 20 przedstawiono liczbę pacjentów mogących otrzymać terapię sotaterceptem w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Tab. 20 Populacja pacjentów [BIA Sotatercept 2025]

Szczegółowe informacje dotyczące populacji docelowej opisane zostały w dokumencie wpływu na budżet [BIA Sotatercept 2025].

4. Interwencja - sotatercept (Winrevair®)

4.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sotaterceptu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Winrevair®). W Tab. 21 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego w leczeniu PAH u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II-III wg WHO [ChPL Winrevair®]

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod GTIN	Winrevair®, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 45 mg: 1 fiol. + 1 amp.-strzyk. 1 ml rozpuszczalnika + 1 strzykawka, kod GTIN 00191778024371 90 mg: 2 fiol. 45 mg proszku + 2 amp.-strzyk. 0,1 ml rozpuszczalnika + 1 strzykawka, kod GTIN 00191778024395 60 mg 1 fiol. + 1 amp.-strzyk. 1,3 ml rozpuszczalnika + 1 strzykawka, kod GTIN 00191778024388 120 mg 2 fiol. 60 mg + 2 amp.-strzyk. 1,3 ml rozpuszczalnika + 1 strzykawka, kod GTIN
Kod ATC i nazwa grupy	C02KX, Leki przeciwnadciśnieniowe stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym
Substancja czynna	Sotatercept
Wskazanie zarejestrowane	Produkt leczniczy Winrevair® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II do III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.
Dawkowanie	Szczegółowy opis dawkowania podano poniżej w rozdziale 4.1.1
Droga podania	Podskórna
Mechanizm działania	Sotatercept jest inhibitorem sygnalizacji aktywiny o wysokiej selektywności wobec aktywiny-A, dimerycznej glikoproteiny należącej do nadrodziny ligandów transformującego czynnika wzrostu beta (ang. <i>TGF-β</i> , <i>transforming growth factor-β</i>). Aktywina-A wiąże się z receptorem aktywiny typu IIA (ang. <i>ActRIIA</i> , <i>activin receptor type IIA</i>), regulując kluczową sygnalizację stanu zapalnego, proliferację komórek, apoptozę i homeostazę tkanek. U pacjentów z PAH stężenia aktywiny-A są zwiększone. Wiązanie aktywiny z ActRIIA sprzyja sygnalizacji proliferacyjnej, podczas gdy zmniejsza się sygnalizacja antyproliferacyjna receptora białka morfogenetycznego kości typu II (ang. <i>BMPRII</i> , <i>bone morphogenetic protein receptor type II</i>). Brak równowagi sygnalizacji ActRIIA-BMPRII leżący u podstaw PAH powoduje hiperproliferację komórek naczyniowych, przyczyniając się do patologicznej przebudowy ściany tętnicy płucnej, zwężenia światła tętnicy, zwiększenia płucnego oporu naczyniowego, a także prowadzi do zwiększenia ciśnienia w tętnicy płucnej i zaburzenia czynności prawej komory. Sotatercept składa się z homodimerycznego rekombinowanego białka fuzyjnego receptora aktywiny typu IIA połączonego z domeną Fc (ang. <i>ActRIIA-Fc</i> , <i>activin receptor type IIA-Fc</i>), działając na zasadzie pułapki ligandowej, która wychwytuje nadmiar Aktywiny-A i innych ligandów dla ActRIIA w celu zahamowania sygnalizacji aktywiny. W rezultacie sotatercept przywraca równowagę między sygnalizacją proproliferacyjną (za pośrednictwem ActRIIA/Smad2/3) i antyproliferacyjną (za pośrednictwem BMPRII/Smad1/5/8) w celu modulowania proliferacji naczyń.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

4.1.1 Dawkowanie

Produkt leczniczy Winrevair® należy podawać raz na 3 tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym w zależności od masy ciała pacjenta.

Zalecana dawka początkowa

Przed podaniem pierwszej dawki należy oznaczyć stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi. Rozpoczęcie leczenia jest przeciwwskazane, jeśli liczba płytek krwi stale utrzymuje się $< 50 \times 10^9/l$ pomimo podjętych działań mających na celu dostosowanie dawki zgodnie z ChPL,

Leczenie należy rozpocząć od pojedynczej dawki wynoszącej 0,3 mg/kg mc.

Tab. 22 Objętość wstrzyknięcia dla dawki wynoszącej 0,3 mg/kg mc. [ChPL Winrevair®]

Zakres masy ciała pacjenta (kg)	Objętość wstrzyknięcia	Typ opakowania
30,0 - 40,8	0,2	Opakowanie zawierające 1 fiolkę x 45 mg
40,9 - 57,4	0,3	
57,5 - 74,1	0,4	
74,2 - 90,8	0,5	
90,9 - 107,4	0,6	
107,5 - 124,1	0,7	
124,2 - 140,8	0,8	
140,9 - 157,4	0,9	
157,5 - 174,1	1,0	Opakowanie zawierające 1 fiolkę x 60 mg
174,2 - 180,0	1,1	

*Stężenie roztworu po rekonstytucji wynosi 50 mg/ml.

Zalecana dawka docelowa

Trzy tygodnie po podaniu pojedynczej dawki początkowej wynoszącej 0,3 mg/kg mc., po sprawdzeniu dopuszczalnego stężenia Hgb i liczby płytek krwi dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki docelowej wynoszącej 0,7 mg/kg mc. Należy kontynuować leczenie w dawce wynoszącej 0,7 mg/kg mc. co 3 tygodnie, chyba że wymagane jest dostosowanie dawki.

Tab. 23 Objętość wstrzyknięcia dla dawki wynoszącej 0,7 mg/kg mc. [ChPL Winrevair®]

Zakres masy ciała pacjenta (kg)	Objętość wstrzyknięcia (ml)	Typ opakowania
30,0 - 31,7	0,4	Opakowanie zawierające 1 fiolkę x 45 mg
31,8 - 38,9	0,5	
39,0 - 46,0	0,6	
46,1 - 53,2	0,7	
53,3 - 60,3	0,8	
60,4 - 67,4	0,9	
67,5 - 74,6	1,0	Opakowanie zawierające 1 fiolkę x 60 mg
74,7 - 81,7	1,1	
81,8 - 88,9	1,2	
89,0 - 96,0	1,3	Opakowanie zawierające 2 fiołki x 45 mg
96,1 - 103,2	1,4	

Zakres masy ciała pacjenta (kg)	Objętość wstrzyknięcia (ml)	Typ opakowania
103,3 - 110,3	1,5	Opakowanie zawierające 2 fiołki x 60 mg
110,4 - 117,4	1,6	
117,5 - 124,6	1,7	
124,7 - 131,7	1,8	
131,8 - 138,9	1,9	
139,0 - 146,0	2,0	
146,1 - 153,2	2,1	
153,3 - 160,3	2,2	
160,4 - 167,4	2,3	
167,5 i powyżej	2,4	
Stężenie roztworu po rekonstytucji wynosi 50 mg/ml		

Dostosowanie dawki z powodu zwiększenia stężenia hemoglobiny lub zmniejszenia liczby płytek krwi

Należy monitorować stężenie Hgb i liczbę płytek krwi po podaniu pierwszych 5 dawek lub dłużej, jeśli wartości są niestabilne. Następnie co 3 do 6 miesięcy należy sprawdzać stężenie Hgb i liczbę płytek krwi oraz w razie konieczności dostosować dawkę.

Leczenie należy opóźnić o 3 tygodnie (tj. opóźnienie podania jednej dawki), jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych:

- Hgb zwiększa się > 1,24 mmol/l (2 g/dl) w porównaniu do poprzedniej dawki i jest powyżej
- górnej granicy normy (ang. ULN, *upper limit normal*).
- Hgb zwiększa się > 2,48 mmol/l (4 g/dl) w porównaniu do wartości początkowej.
- Hgb zwiększa się > 1,24 mmol/l (2 g/dl) powyżej ULN.
- Liczba płytek krwi zmniejsza się < 50 x 10⁹/l.

Przed ponownym rozpoczęciem leczenia, należy ponownie oznaczyć stężenie Hgb i liczbę płytek krwi. W przypadku opóźnień w leczeniu trwających > 9 tygodni, leczenie należy rozpocząć ponownie od dawki wynoszącej 0,3 mg/kg mc., a po sprawdzeniu dopuszczalnego stężenia Hgb i liczby płytek krwi, dawka powinna zostać zwiększona do 0,7 mg/kg mc. W przypadku opóźnień w leczeniu trwających > 9 tygodni z powodu stale utrzymującej się liczby płytek krwi < 50 x 10⁹/l, przed ponownym rozpoczęciem leczenia lekarz powinien przeprowadzić ponowną ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.

Pominięta dawka

W razie pominięcia dawki, należy podać ją najszybciej jak to możliwe. Jeśli pominięta dawka nie została przyjęta w ciągu 3 dni od czasu, w którym powinna zostać podana, należy dostosować schemat tak, aby zachować 3-tygodniowe odstępy między dawkami.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku ≥ 65.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na zaburzenia czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem sotaterceptu u pacjentów z PAH z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) < 30 ml/min/1,73 m²).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na zaburzenia czynności wątroby (klasa A do C według klasyfikacji Child-Pugh). Nie prowadzono badań z zastosowaniem sotaterceptu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Winrevair® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Przedawkowanie

W badaniu fazy I przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach u jednego uczestnika, któremu podano sotatercept w dawce 1 mg/kg mc. wystąpiło zwiększone stężenie Hgb związane z objawowym nadciśnieniem tętniczym, które ustępowało po wykonaniu flebotomii. W przypadku przedawkowania u pacjenta z PAH, należy uważnie monitorować zwiększenie stężenia Hgb i ciśnienia tętniczego oraz w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające. Sotatercept nie podlega dializie podczas hemodializy [ChPL Winrevair®].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Winrevair® jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy poddać rekonstytucji przed użyciem. Produkt leczniczy po rekonstytucji jest roztworem przezroczystym do opalizującego i bezbarwnym do lekko brązowo-żółtego. Produkt leczniczy Winrevair® należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w obrębie brzucha (co najmniej 5 cm od pępka), górnej części ramienia lub górnej części uda. Nie należy go wstrzykiwać w miejsca, które są pokryte bliznami, są tkliwe lub posiniaczone. Nie należy stosować tego samego miejsca wstrzyknięcia podczas dwóch kolejnych wstrzyknięć [ChPL Winrevair®].

4.1.2 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Erytrocytoza

Podczas leczenia sotaterceptem u pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia Hgb. Ciężka erytrocytoza może zwiększać ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i zespołu nadlepkoci. Należy zachować ostrożność u pacjentów z erytrocytozą, u których występuje zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla pierwszych 5 dawek lub dłużej, jeśli wartości są niestabilne, przed podaniem każdej dawki należy monitorować stężenie Hgb, a następnie co 3 do 6 miesięcy w celu ustalenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Ciężka trombocytopenia

U niektórych pacjentów przyjmujących sotatercept obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi, w tym ciężką trombocytopenię (liczba płytek krwi na poziomie $< 50 \times 10^9/l$). Trombocytopenię zgłaszano częściej u pacjentów otrzymujących także wlew prostacykliny (21,5%) w porównaniu do pacjentów, którzy nie otrzymywali wlewu prostacykliny (3,1%). Ciężka trombocytopenia może zwiększać ryzyko krwawień. Dla pierwszych 5 dawek lub dłużej, jeśli wartości są niestabilne, przed podaniem każdej dawki należy monitorować liczbę płytek krwi, a następnie co 3 do 6 miesięcy w celu ustalenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki.

Ciężkie krwawienie

W badaniach klinicznych podczas leczenia sotaterceptem ciężkie krwawienia (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok wewnętrzzaszkowy) obserwowano u 4,3% pacjentów. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie krwawienia, częściej stosowano leczenie podstawowe prostacykliną i (lub) leki przeciwzakrzepowe, mieli małą liczbę płytek krwi lub byli w wieku 65 lat lub starsi. Należy poinformować pacjentów o jakichkolwiek objawach przedmiotowych i podmiotowych utraty krwi. Lekarz powinien odpowiednio ocenić i leczyć zdarzenia związane z krwawieniem. Nie należy podawać sotaterceptu jeśli u pacjenta występuje ciężkie krwawienie.

Ograniczenia danych klinicznych

Do badań klinicznych nie włączono uczestników z PAH z ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. HIV, *human immunodeficiency virus*), nadciśnieniem wrotnym, schistosomatozą lub zarostową chorobą żył płucnych (ang. PVOD, *pulmonary veno occlusive disease*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Ten produkt leczniczy zawiera 0,20 mg polisorbátu 80 w każdym ml roztworu po rekonstytucji. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne [ChPL Winrevair®].

4.2 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

Lek Winrevair® (sotatercept) uzyskał szereg kluczowych statusów rejestracyjnych, które podkreślają jego potencjał w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. We wrześniu 2019 roku FDA przyznała mu status leku sierocego (*Orphan Drug*), a w kwietniu 2020 roku uzyskał status terapii przełomowej (*Breakthrough Therapy*) na podstawie pozytywnych wyników badań fazy II oraz niezaspokojonych potrzeb medycznych w leczeniu PAH. W maju 2020 roku EMA nadała leкови status leku priorytetowego (PRIME), a w grudniu 2020 roku Komisja Europejska przyznała mu status leku sierocego. 26 marca 2024 roku FDA zatwierdziła Winrevair® do leczenia dorosłych pacjentów z PAH, a w czerwcu 2024 roku EMA wydała pozytywną rekomendację dla jego stosowania, co doprowadziło do dopuszczenia leku do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej w sierpniu 2024 roku. Winrevair® to pierwszy lek na PAH, który uzyskał zarówno status PRIME, jak i terapii przełomowej, co świadczy o jego wyjątkowym znaczeniu w leczeniu tej rzadkiej i poważnej choroby. W Tab. 24 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Tab. 24. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [kolejność podana chronologicznie]

Data	Status
Wrzesień 2019	Status leku sierociego nadany przez FDA (Orphan Drug).
Kwiecień 2020	Status <i>Breakthrough Therapy</i> dla leczenia PAH, na podstawie pozytywnych wyników badań fazy II oraz znaczących niezaspokojonych potrzeb medycznych w leczeniu PAH [FDA 2020].
Maj 2020	Lek Winrevair® otrzymał status leku priorytetowego (PRIME (ang. <i>PRiority Medicines</i>))* od Komisji Europejskiej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Jest to jedyny lek w PAH, który uzyskał zarówno oznaczenie PRIME*, jak i status przełomowej terapii, co opiera się na pozytywnych wynikach badań fazy 2 oraz na znaczącej niezaspokojonej potrzebie medycznej w zakresie nowych terapii dla PAH. Lek Winrevair® uzyskał zgodę na dopuszczenie do obrotu przez FDA, opartą na wynikach kluczowego badania STELLAR (EMA Sotatercept).
Grudzień 2020	Sotatercept otrzymał status leku sierociego od Komisji Europejskiej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Decyzja o nadaniu takiego statusu opiera się na trzech kluczowych kryteriach: powadze schorzenia, dostępności alternatywnych metod diagnostyki, zapobiegania lub leczenia, a także rzadkości występowania choroby.
Marzec 2024	Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła lek sotatercept (Winrevair®) w leczeniu osób dorosłych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH, grupa 1 wg WHO) w celu zwiększenia wydolności wysiłkowej, poprawy klasy czynnościowej wg WHO (FC) i zmniejszenia ryzyka pogorszenia stanu klinicznego (FDA 2024).
Sierpień 2024	Europejska Agencja Leków (EMA) wydała rekomendację dla zatwierdzenia leku sotatercept (Winrevair®) do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. Lek jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z PAH (klasa czynnościowa WHO II lub III) i ma być stosowany w połączeniu z innymi terapiami jako terapia dodana do innych terapii w leczeniu PAH. Winrevair® uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej w sierpniu 2024 roku (Pulmonary Hypertension 2024).
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia
*PRIME to program inicjowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), który ma na celu promowanie rozwoju leków sierocych (ang. <i>orphan drugs</i>) oraz innych produktów medycznych dla chorób rzadkich, gdzie alternatywne opcje leczenia mogą być ograniczone lub w ogóle nie istnieć. PRIME ma na celu ułatwienie i przyspieszenie rozwoju leków sierocych poprzez wsparcie innowacji, ale także poprawę jakości życia pacjentów poprzez dostarczanie skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych	

4.2.1 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.2.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (24,5%), krwawienie z nosa (22,1%), teleangiektazja (16,6%), biegunka (15,3%), zawroty głowy (14,7%), wysypka (12,3%) oraz trombocytopenia (10,4%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były trombocytopenia (< 1%) i krwawienie z nosa (< 1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były krwawienie z nosa i teleangiektazja.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania sotaterceptu oceniono w ramach głównego badania STELLAR, badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 163 pacjentów z PAH, leczonych sotaterceptem. Mediana czasu trwania leczenia sotaterceptem wynosiła 313 dni. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem sotaterceptu zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tab. 25 Działania niepożądane związane ze stosowaniem sotaterceptu [Chpl Winrevair®]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Trombocytopenia ^{1,2} , zwiększone stężenie hemoglobiny ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Często	Krwawienie z dziąseł
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Teleangiektazja ¹ , wysypka
	Często	Rumień
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Świąd w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi ^{1,3}

1 Patrz opis wybranych działań niepożądanych

2 Obejmuje „trombocytopenię” i „zmniejszenie liczby płytek krwi”

3 Obejmuje „nadciśnienie tętnicze”, „podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi” i „podwyższone ciśnienie tętnicze”

Opis wybranych działań niepożądanych*Zwiększenie stężenia hemoglobiny*

W badaniu STELLAR, działania niepożądane obejmujące zwiększenie stężenia Hgb („zwiększenie stężenia hemoglobiny” i „polycytemię”) zgłoszono u 8,6% pacjentów przyjmujących sotatercept. Na podstawie danych z badań laboratoryjnych, umiarkowane zwiększenie stężenia Hgb ($> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) powyżej ULN) wystąpiło u 15,3% pacjentów przyjmujących sotatercept. Zwiększenie stężenia Hgb kontrolowano poprzez dostosowanie dawki.

Trombocytopenia

Trombocytopenię („trombocytopenia” i „zmniejszenie liczby płytek krwi”) zgłoszono u 10,4% pacjentów przyjmujących sotatercept. Znaczne zmniejszenie liczby płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ wystąpiło u 2,5% pacjentów przyjmujących sotatercept. Trombocytopenię zgłaszano częściej u pacjentów otrzymujących także prostacyklinę we wlewie (21,5%) w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali prostacykliny we wlewie (3,1%). Trombocytopenię kontrolowano poprzez dostosowanie dawki.

Teleangiektazja

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Teleangiektazję obserwowano u 16,6% pacjentów przyjmujących sotatercept. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 18,6 tygodnia. Przerwanie leczenia z powodu teleangiektazji wynosiło 1% w grupie przyjmującej sotatercept.

Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi

Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi zgłoszono u 4,3% pacjentów przyjmujących sotatercept. U pacjentów przyjmujących sotatercept średnie skurczowe ciśnienie tętnicze zwiększyło się w porównaniu do wartości początkowej o 2,2 mmHg, a rozkurczowe ciśnienie tętnicze zwiększyło się o 4,9 mmHg po upływie 24 tygodni.

Osoby w podeszłym wieku

Z wyjątkiem zdarzeń związanych z krwawieniem (zbiorcza grupa działań niepożądanych o znaczeniu klinicznym) nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie stosowania między podgrupami w wieku < 65 lat i ≥ 65 lat. Zdarzenia związane z krwawieniem występowały częściej w starszej podgrupie przyjmującej sotatercept (52% w porównaniu do 31,9% u pacjentów w wieku < 65 lat); nie stwierdzono jednak istotnej dysproporcji między kategoriami wiekowymi w odniesieniu do konkretnego zdarzenia związanego z krwawieniem. Ciężkie krwawienie wystąpiło u 3,6% pacjentów w wieku < 65 lat i u 8,0% pacjentów w wieku ≥ 65 lat przyjmujących sotatercept.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania

Dostępne są długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące ze zbiorczych badań klinicznych fazy II i fazy III (n=431). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 657 dni. Profil bezpieczeństwa stosowania był zasadniczo podobny do obserwowanego w głównym badaniu STELLAR [ChPL Winrevair®].

Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Winrevair®].

4.2.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas cytrynowy jednowodny (E330), sodu cytrynian (E331), polisorbat 80 (E433), sacharoza.

Pacjenci ze stale utrzymującą się liczbą płytek krwi < 50 x 10⁹/l przed rozpoczęciem leczenia.

5. Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., preparat leczniczy Winrevair® nie był dotychczas refundowany [Obwieszczenie MZ].

5.1 Wnioskowane warunki refundacji dla sotaterceptu (Winrevair®)

Lek sotatercept nie był w Polsce dotychczas refundowany. Wniosek refundacyjny dotyczyć będzie objęcia finansowaniem sotaterceptu w ramach programu lekowego B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Refundacja obejmowałaby terapię sotaterceptem jako terapii dodanej do terapii dwu- lub trójlekowej u pacjentów w II i III klasie WHO FC Tab. 26. W Aneks 10.1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Zgodnie z zaproponowanym programem lekowym B.31, sotatercept będzie dodany do terapii podstawowej złożonej z dwóch lub trzech poniższych grup:

1. bosentan albo macytentan
2. sildenafil albo riociguat
3. iloprost, seleksypag, treprostinil albo epoprostenol

Tab. 26 Wnioskowany sposób finansowania [Wniosek refundacyjny]

Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach istniejącego programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument podziału ryzyka	Tak, szczegółowe dane dotyczące RSS znajdują się w Analizie wpływu na budżet

Tab. 27 Wnioskowane wskazanie [Wniosek refundacyjny]

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	a) rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego idiopatycznego, dziedzicznego, związanego z działaniem leków lub toksyn, chorobami tkanki łącznej, prostymi skorygowanymi wadami przebiegowymi serca; b) liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia równa lub większa $50 \times 10^9 / l$; c) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu lub trójlekowej; d) II, III klasa czynnościowa pomimo dotychczasowego leczenia.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Tab. 28 Proponowana cena zbytu netto

Dawka	Cena zbytu netto [PLN]
45 mg	██████
60 mg	██████
90 mg	██████
120 mg	██████

5.1.1 Uzasadnienie grupy limitowej dla leku Winrevair®

Wnioskowane jest objęcie refundacją terapii sotaterceptem w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań ze środków publicznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Winrevair® jest produktem leczniczym spełniającym wymagania określone w art. 15. Ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, które warunkują możliwość uzyskania refundacji jej ceny ze środków publicznych. Zgodnie z ustawą do nowej grupy limitowej kwalifikuje się:

1. lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;
2. środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:
 - a. tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
 - b. podobnej skuteczności. [Ustawa Refundacyjna].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r., obecnie istnieje 8 substancji czynnych stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego. Jest to bosentan, macytentan, epoprostenol, iloprost, riociguat, sildenafil, seleksypag oraz treprostinil, każda z wymienionych substancji należy do innej grupy limitowej. Leki podlegające refundacji zestawiono w Tab. 18.

Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Winrevair, w ramach nowej oddzielnej grupy limitowej. Po pierwsze, sotatercept działa poprzez odmienny mechanizm w porównaniu do leków obecnie stosowanych w terapii PAH. Jest inhibitorem sygnalizacji aktywiny, co stanowi nową i unikalną ścieżkę terapeutyczną, różniącą się od dotychczasowych terapii, takich jak inhibitory PDE5, agoniści receptora prostacykliny czy antagoniści receptora endotelinowego (ERA). Szczegółowy mechanizm działania sotaterceptu opisano w Tab. 21

Po drugie, sotatercept wykazuje wysoką efektywność kliniczną, co zostało potwierdzone w badaniu rejestracyjnym STELLAR. Wyniki tego badania wskazują na znaczną poprawę w zakresie zdolności do wysiłku, klasyfikacji funkcjonalnej WHO oraz zmniejszenie ryzyka pogorszenia stanu klinicznego u pacjentów z PAH. Lek ten wykazuje potencjał do wydłużenia oczekiwanej długości życia pacjentów, a także zmniejsza konieczność stosowania bardziej inwazyjnych terapii, takich jak infuzje prostacykliny czy przeszczepy płuc. To znaczące przełamanie w dotychczasowych metodach leczenia, które uzasadnia utworzenie odrębnej grupy limitowej dla sotaterceptu [AKL Sotatercept 2025].

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Dodatkowo, należy zauważyć, że nie wszystkie leki wymienione w rekomendacjach dotyczących leczenia PAH są obecnie refundowane w Polsce. Wśród leków wymienianych w rekomendacjach, a nieposiadających refundacji są ambrysentan (antagonista receptora endotelinowego), tadalafil (inhibitor fosfodiestryazy typu 5) oraz beraprost (analog prostacykliny). Choć wiele z tych terapii jest uznawanych za standard leczenia w wielu krajach, dostępność refundacyjna w Polsce pozostaje ograniczona, co utrudnia pacjentom z PAH dostęp do optymalnych metod leczenia. W związku z tym, objęcie refundacją leku Winrevair w ramach nowej grupy limitowej jest szczególnie istotne, aby zapewnić pacjentom dostęp do nowoczesnej terapii, która może stanowić skuteczną alternatywę w przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi na dostępne leki. Odrębność mechanizmu działania sotaterceptu oraz jego potencjał terapeutyczny sprawiają, że zasługuje on na osobne rozważenie w ramach refundacji, co pozwoli na dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentów w Polsce.

5.1.2 Wcześniejsze oceny AOTMiT

Na dzień 7 maja 2025 roku sotatercept nie był oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w żadnym wskazaniu.

Należy zauważyć, że sotatercept został zarejestrowany w Europie w sierpniu 2024 r.

5.1.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla sotaterceptu w analizowanym wskazaniu. 27 marca 2025 roku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.PHArmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/>
- Dania - <https://medicinraadet.dk/>

W wyniku powyższego przeglądu zidentyfikowano cztery Agencje HTA/Instytucje działające w ochronie zdrowia, które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych i ekonomicznych dla sotaterceptu (Winrevair®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej II lub III WHO-FC (Tab. 29). Do

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

27 marca 2025 roku odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje CADTH 2024, HAS 2024 oraz G-BA 2025. W rozdziale poniżej opisano także pozytywną czeską rekomendację, która została dostarczona przez wnioskodawcę (rekomendacja jest informacją publiczną, ale dostęp do niej przez stronę internetową jest ograniczony).

Kanadyjska agencja CADTH potwierdziła skuteczność sotaterceptu na podstawie wyników badania STELLAR, które wykazało istotną poprawę w teście 6-minutowego marszu (6MWD) i funkcji serca pacjentów, spełniając tym samym niezaspokojone potrzeby pacjentów. Populacja oceniana przez CADTH była zgodna z wnioskowaną w niniejszym dokumencie. Francuska agencja HAS również wydała pozytywną opinię, umożliwiając wcześniejszy dostęp do sotaterceptu dla pacjentów z różnymi typami nadciśnienia płucnego w ramach dodania sotaterceptu do terapii standardowej.

Czeska agencja SUKL uznała Winrevair® za wartościowy lek ze względu na jego wysoką skuteczność kliniczną potwierdzoną w badaniu STELLAR. Sotatercept znacząco poprawił stan pacjentów (m.in. w 6-minutowym teście marszu) oraz zmniejszył ryzyko pogorszenia choroby i śmiertelności. Jego unikalna zdolność do hamowania szlaku aktywiny wyróżnia go na tle dotychczasowych terapii. Lek odpowiada na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w leczeniu PAH, a jego profil bezpieczeństwa jest korzystny. Pozytywne opinie międzynarodowych agencji, takich jak CADTH i HAS, dodatkowo wsparły wydanie pozytywnej rekomendacji w Czechach.

Niemiecka Agencja zatwierdziła sotatercept w leczeniu nadciśnienia płucnego (PAH) u dorosłych pacjentów z klasą funkcjonalną WHO II do III. Agencja dostrzega niewielką dodatkową korzyść dla sotaterceptu, gdy jest stosowany w połączeniu z innymi terapiami PAH w zatwierdzonym wskazaniu. Agencja G-BA, korzystając z rekomendacji IQWiG oceniła sotatercept jako terapię dodatkową w leczeniu PAH, wskazując na niewielką korzyść w poprawie zdolności wysiłkowej i złagodzeniu objawów sercowo-naczyniowych. Profil bezpieczeństwa pozostaje porównywalny ze standardową terapią, choć częściej występowały działania niepożądane, takie jak choroby oczu i krwawienia z nosa.

W brytyjskiej agencji NICE trwa ocena kliniczna i farmakologiczna produktu leczniczego Winrevair. Agencja rozważa zastosowanie sotaterceptu jako terapię wspomagającą u nowo zdiagnozowanych pacjentów podczas pierwszej kontroli po 3-4 miesiącach (pacjenci będą leczyć terapią skojarzoną doustną - PDE5 i ERA lub pozajelitowym prostanoidem, zazwyczaj w połączeniu), jeśli nie osiągnęli oni celu terapeutycznego.

Większość pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym prawdopodobnie otrzyma kombinację PDE5 + ERA + ERA (PDE5 + ERA + seleksypag, riocyguat, ERA lub pozajelitowy prostanoid w połączeniu z ERA/PDE5/riocyguatem), gdzie sotatercept może być rozważana jako terapia uzupełniająca. Przewidziana data publikacji decyzji wyznaczona jest na 15 października 2025 roku.

Dodatkowo odnaleziono informacje o rozpoczętym procesie oceny na irlandzkiej stronie Agencji NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*) dla sotaterceptu w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w nadciśnieniu płucnym (PAH) w leczeniu PAH u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II-III według WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Agencja zaleciła wykonanie pełnego raportu HTA, aby dokładniej zbadać skuteczność i opłacalność sotaterceptu w lokalnym systemie ochrony zdrowia [NCPE 2024]. Rekomendacja refundacyjna zostanie wykonana na jego podstawie.

Tab. 29. Rekomendacje refundacyjne dla sotaterceptu (Winrevair®)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2025 (Niemcy)	Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) u dorosłych pacjentów z WHO-FC II do III w celu poprawy wydolności fizycznej, w skojarzeniu z innymi terapiami PAH	Pozytywna rekomendacja G-BA zatwierdził sotatercept do stosowania w połączeniu z innymi terapiami PAH, aby poprawić zdolność do wysiłku u dorosłych pacjentów z WHO FC II do III. Sotatercept stanowi nową opcję terapeutyczną dla pacjentów z PAH, oferując niewielką dodatkową korzyść w porównaniu do istniejących terapii. Koszty leczenia są znaczące, co może wpływać na decyzje dotyczące jego stosowania w praktyce klinicznej. Dodatkowe Korzyści: Zidentyfikowano niewielką dodatkową korzyść w porównaniu do odpowiednich terapii porównawczych, które obejmują indywidualnie dobrane terapie, takie jak: • Antagonisty receptora endotelinowego (np. ambrisentan, bosentan) • Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (np. sildenafil, tadalafil) • Analogii prostacykliny (np. iloprost, epoprostenol) • Agoniści receptora prostacykliny (np. selexipag) • Stymulatory rozpuszczalnej guanylanocyklazy (np. riociguat) G-BA odniosła się do dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania Sotaterceptu w skojarzeniu z innymi terapiami nadciśnienia płucnego (PAH) w porównaniu z leczeniem standardowym. Kluczowym elementem oceny były wyniki badania STELLAR – randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego trwającego 24 tygodnie. Wyniki wskazują na niewielką dodatkową korzyść w zakresie poprawy zdolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów sercowo-naczyniowych, szczególnie u pacjentów z klasyfikacją WHO-FC II. Nie stwierdzono istotnej różnicy w śmiertelności ani jakości życia, a profil bezpieczeństwa pozostaje porównywalny ze standardową terapią. Odnotowano jednak zwiększoną częstość występowania niektórych specyficznych działań niepożądanych, takich jak choroby oczu i krwawienia z nosa. Wymagania dotyczące stosowania: Leczenie sotaterceptem powinno być inicjowane i monitorowane przez lekarzy doświadczonych w terapii PAH. Roczne koszty leczenia sotaterceptem wynoszą około 172 387 EUR na pacjenta, co czyni go jednym z droższych opcji terapeutycznych w porównaniu do innych dostępnych terapii. IQWiG (ciało doradcze G-BA) uznał, że dane dla sotaterceptu nie pozwalają na ocenę dodatkowych korzyści leku w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) w porównaniu z terapią

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		ustaloną przez G-BA. Główne zastrzeżenia dotyczyły badania STELLAR, w którym terapia porównawcza nie została odpowiednio zaimplementowana. Wskazano na stosowanie parenteralnych analogów prostacykliny u 40% pacjentów, mimo że nie są one standardem dla grupy docelowej, brak możliwości optymalizacji BGT, co nie odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej, brak danych o dawkowaniu leków oraz niejasności dotyczące dostępności niefarmakologicznych środków fizjoterapeutycznych. W związku z tym IQWiG stwierdził, że nie ma podstaw do wykazania dodatkowych korzyści sotaterceptu, podkreślając, że ostateczną decyzję w tej sprawie podejmie G-BA.
HAS 2025 (<i>Haute Autorité de santé</i>) (Francja)	Winrevair (sotatercept) dla dorosłych z płucnym nadciśnieniem tętniczym (PAH) w klasie czynnościowej II lub III WHO, którzy są niewystarczająco kontrolowani za pomocą standardowego leczenia.	Rekomendacja pozytywna - wczesny dostęp do terapii sotaterceptem HAS wydała pozytywną opinię na temat wczesnego dostępu do Winrevair, zalecając jego stosowanie w określonej populacji pacjentów. Rekomenduje się również, aby dostęp był przyznany na okres 12 miesięcy, z możliwością przedłużenia. Komisja ds. Przejrzystości, która uznała, że lek odpowiada kryteriom wczesnego dostępu ze względu na poważny, rzadki i wyniszczający charakter choroby, brak odpowiedniej alternatywy terapeutycznej, niemożność opóźnienia leczenia oraz domniemany innowacyjny charakter leku potwierdzony badaniem STELLAR. Winrevair (sotatercept) stanowi ważny krok w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym, oferując nową nadzieję dla tych, którzy nie reagują na standardowe terapie. Jego wczesny dostęp może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów z tą chorobą. W związku z tym HAS przyznał roczne pozwolenie na wczesny dostęp dla określonej grupy pacjentów z PAH.
SUKL 2025 (Czechy)	Sotatercept w skojarzeniu z innymi terapiami tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z innymi terapiami u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II-III wg WHO	Pozytywna rekomendacja Instytut zaleca refundację Winrevair pod określonymi warunkami, w tym regularną ocenę skuteczności leczenia co sześć miesięcy. Leczenie powinno być ograniczone do wyspecjalizowanych ośrodków w celu zapewnienia jakości opieki. Winrevair (Sotatercept) wykazuje znaczące korzyści kliniczne dla pacjentów z PAH, z korzystnym profilem bezpieczeństwa i potencjalnymi oszczędnościami kosztów dla systemu opieki zdrowotnej. Proponowane warunki refundacji są zgodne z wytycznymi klinicznymi i zaleceniami ekspertów. Winrevair (Sotatercept) jest wskazany do leczenia nadciśnienia płucnego tętniczego (PAH) u dorosłych w klasie funkcjonalnej WHO II do III, mając na celu poprawę zdolności do wysiłku. Główne dowody pochodzą z badania STELLAR, które wykazało znaczną skuteczność w poprawie odległości przebytej w ciągu 6 minut (6MWD) oraz innych wyników klinicznych w porównaniu do placebo. Sotatercept odpowiada na istotną

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w leczeniu PAH, choroby o złym rokowaniu, dla której obecne terapie często nie są wystarczające. Dodatkowym czynnikiem przemawiającym za rekomendacją był korzystny profil bezpieczeństwa leku, który w badaniach wykazał akceptowalne i możliwe do kontrolowania działania niepożądane.
HAS 2024 (<i>Haute Autorité de santé</i>) (Francja)	Winrevair (sotatercept) dla dorosłych z płucnym nadciśnieniem tętniczym (PAH) w klasie czynnościowej II lub III WHO, którzy są niewystarczająco kontrolowani za pomocą standardowego leczenia.	Pozytywna opinia W dniu 11.04.2024 r. agencja HAS wydała pozytywną opinię dla sotaterceptu we wskazaniu: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) u osób dorosłych w klasie czynnościowej (FC) II lub III wg WHO otrzymujących standardowe leczenie PAH* w potrójnej kombinacji obejmującej antagonistę receptora endoteliny (ERA), inhibitor fosfodiesterazy 5 (PDE5) lub stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (sGC) i pozajelitowo podawaną analogową prostacyklinę". *Skuteczność wykazano u pacjentów z TNP, w tym z idiopatycznym TNP, dziedzicznym, związanym z chorobą łączną, wywołanym przez leki lub toksyny lub związanym z skorygowaną wrodzoną wadą serca.
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 2024 (Kanada)	Sotatercept jako terapia dodana do optymalnej terapii podstawowej do leczenia dorosłych z nadciśnieniem płucnym grupy 1 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz w klasie czynnościowej (FC) II lub III	Pozytywna rekomendacja (warunkowa) Winrevair jako terapia wspomagająca u pacjentów, którzy nie są w niskim ryzyku, i są obecnie leczeni optymalną terapią podstawową przez co najmniej 3 miesiące, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii lekiem Winrevair. Dowody pochodzące z podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania fazy 3 (STELLAR, N = 323 pacjentów) wykazały, że sotatercept, dodany do optymalnej terapii, zapewnia istotne korzyści kliniczne u pacjentów z objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej II lub III według WHO, którzy przed rekrutacją byli na stabilnych dawkach BGT PAH przez co najmniej trzy miesiące. W szczególności, w porównaniu z placebo, pacjenci leczeni sotaterceptem wykazali istotną poprawę w teście 6-minutowego marszu (6MWD) po 24 tygodniach, z różnicą między grupami wynoszącą 40,8 metra (95% CI 27,5 do 54,1). Dodatkowo, więcej pacjentów leczonych sotaterceptem spełniło wszystkie trzy kryteria punktu końcowego (6MWD, poziomy NT-proBNP oraz klasę czynnościową WHO) w porównaniu z przyjmującymi placebo. Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CDA-AMC (ang. the CDA-AMC Canadian Drug Expert Committee, CDEC) zauważył, że ocena GRADE wykazała dowody o wysokiej pewności dotyczące skuteczności klinicznej sotaterceptu na podstawie tych wyników. Ponadto, CDEC uwzględnił opinie pacjentów i klinicystów dotyczące niezaspokojonych potrzeb, takich jak terapie, które spowalniają postęp choroby, poprawiające funkcjonowanie i jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). Ocena GRADE wyników badania STELLAR wskazała, że dodanie sotaterceptu, w po-

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		równaniu z placebo, z wysoką pewnością poprawia klasę czynnościową WHO oraz zmniejsza liczbę hospitalizacji związanych z PAH, a także z umiarkowaną pewnością poprawia HRQoL.
PAH - tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension), BGT - terapia podstawowa (ang. background therapy), 6MWD - odległość pokonana podczas 6-minutowego marszu (ang. 6-minute walk distance), CDA-AMC - Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (ang. Canadian Drug Expert Committee), CDEC - Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (ang. Canadian Drug Expert Committee), WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization), FC - klasa czynnościowa (ang. functional class), HTA - ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) GRADE - ocena rekomendacji, ocena, rozwój i ewaluacja (ang. grading of recommendations, assessment, development and evaluation), GBA - Wspólny Komitet Federalny (ang. Gemeinsamer Bundesausschuss)		

5.1.4 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10: I27, I27.0) jest 8 substancji czynnych. Należy zauważyć, że zgodnie z wytycznymi, w leczeniu tej choroby rekomendowane jest również stosowanie ambrisentanu oraz tadalafilu, które, mimo iż są zalecane w wytycznych, nie są obecnie refundowane w ramach publicznego finansowania [Obwieszczenie MZ].

Brak refundacji sprawia, że substancje te nie są dostępne dla pacjentów, a to ogranicza ich stosowanie w praktyce klinicznej. Z tego powodu substancje zalecane, ale nie refundowane w Polsce, nie będą przedmiotem analiz farmakoekonomicznych. Brak danych o ich stosowaniu, problemy z dostępnością informacji oraz ograniczona praktyka kliniczna sprawiają, że przeprowadzenie rzetelnych analiz w tym zakresie jest niemożliwe.

W programie B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” leczenie nadciśnienia płucnego jest dostosowywane do klasy czynnościowej pacjentów. Klasyfikacja według klas czynnościowych (II, III i IV) determinuje, które terapie są odpowiednie oraz jakie są kryteria włączenia i wyłączenia do i z terapii. W ramach wspomnianego programu lekowego z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są:

- Bosentan,
- Macytentan
- Epoprostenol,
- Iloprost,
- Riociguat
- Sildenafil,
- Seleksypag,
- Treprostinil.

Proces decyzyjny w nadciśnieniu płucnym w programie B.31 jest złożony i oparty na dokładnej analizie stanu pacjenta. Kryteria włączenia i wyłączenia są kluczowe dla decydowania, które leki i schematy leczenia będą najbardziej odpowiednie w zależności od klasy czynnościowej i skuteczności wcześniejszego leczenia. Takie podejście pomaga w optymalizacji terapii i poprawie jakości życia pacjentów.

Substancje zawarte w programie lekowym B.31 mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z kryteriami włączenia, w przypadku braku skuteczności terapii, istnieje możliwość wprowa-

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

dzenia kolejnej substancji, co może skutkować terapią dwulekową lub trójkową. Jak wskazano w rozdziale 3.8.2, w celu wzmocnienia efektu terapeutycznego, leki z różnych grup terapeutycznych są łączone, co sprzyja uzyskaniu lepszych rezultatów leczenia. Warto podkreślić, że terapia czterolekowa nie jest obecnie objęta publicznym finansowaniem.

W II klasie czynnościowej WHO-FC może być zastosowana:

1. Monoterapia:

- a) riocyguat

W III klasie czynnościowej WHO-FC może być zastosowana:

1. Monoterapia:

- b) riocyguat

2. terapia dwulekowa, np.:

- c) riocyguat w skojarzeniu z bosentanem, dla pacjentów, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w innej terapii skojarzonej było nieskuteczne lub źle tolerowane;
- d) Macytentan + sildenafil u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie było nieskuteczne lub źle tolerowane.

3. Terapia trójkowa:

- e) Seleksypag + sildenafil + bosentan (lub macytentan), u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie było nieskuteczne lub źle tolerowane.

W IV klasie czynnościowej WHO-FC może być zastosowana:

- f) Monoterapia: bosentan albo iloprost albo treprostinil albo epoprostenol.
- g) W schemacie dwu- lub trójkowym preparaty: bosentan, sildenafil, iloprost albo treprostinil albo epoprostenol - nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie.
- h) Epoprostenol z sildenafilem i bosentanem lub macytentanem

Terapia z seleksypagiem jest opcją stosowaną u pacjentów w III klasie czynnościowej, u których dotychczasowa terapia jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej była nieskuteczna lub źle tolerowana. Seleksypag jest stosowany z sildenafilem i bosentanem lub macytentanem. Istnieje możliwość zamiany bosentanu na macytentan w razie istotnego uszkodzenia wątroby (przy AspAT lub AlAT przekraczających trzykrotną normę), pod warunkiem, że wartości transaminaz wrócą do normy po odstawieniu bosentanu. Decyzja o kolejności włączania i wyłączania poszczególnych leków w terapii skojarzonej jest podejmowana przez lekarza prowadzącego, co pozwala na dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Terapia dwulekowa obejmuje kombinację bosentanu z sildenafilem lub jednego z tych leków w połączeniu z iloprostem, treprostinilem, bądź epoprostenolem. Wybór takiego schematu jest uzasadniony w przypadku pacjentów, u których leczenie jednym lekiem było nieskuteczne lub źle tolerowane, lub gdy pacjent znajduje się w IV klasie czynnościowej pomimo wcześniejszego leczenia lub gdy pacjent ma PAH uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z PAH związanym z nadciśnieniem wrotnym - dotyczy terapii skojarzonej z zastosowaniem epoprostenolu.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Terapia trójkowa może obejmować epoprostenol w połączeniu z sildenafilem i bosentanem lub jego zamiennikiem - macytentanem u pacjentów z IV klasą czynnościową w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia, którzy nie mają innych przeciwwskazań wymienionych w ChPL. Takie połączenie jest wskazane również, gdy dotychczasowe leczenie nie przynosi wystarczającego efektu, a także w PAH związanym z nadciśnieniem wrotnym, jeśli stan zdrowia pacjenta wyklucza możliwość przeszczepienia wątroby (dotyczy terapii skojarzonej z zastosowaniem epoprostenolu).

Terapia podstawowa mogła się składać z dwóch różnych leków z poniższych kategorii:

- ERA: bosentan, macytentan,
- PDE5: sildenafil lub sGC: riociguat,

lub z trzech różnych leków z poniższych kategorii:

- ERA: bosentan, macytentan,
- PDE5: sildenafil, lub sGC: riociguat,
- analogów PGI₂: epoprostenol, iloprost, treprostinil lub agonistów PGI₂: seleksypag.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 30).

Tab. 30. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu na dzień 15.04.2025 r [Obwieszczenie MZ].

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
iloprost							
Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp.po 1 ml	05909990609079	1426,95	1512,57	1512,57	bezpłatny	0
Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml	42 amp. 1 ml	05908229300633	1903,92	2018,15	2018,15	bezpłatny	0
bosentan							
Bosentan, tabl. powł., 125 mg	56 szt.	05909991102869	810,00	858,60	858,60	bezpłatny	0
Bosentan Ranbaxy, tabl. powł., 125 mg	56 szt.	05909991488529	756,00	801,36	801,36	bezpłatny	0
Bosentan Sandoz GmbH, tabl. powł., 125 mg	56 szt.	05907626708004	1080,00	1144,80	858,60	bezpłatny	0
macytentan							
Opsumit, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	07640111931133	7708,42	8170,93	8170,93	bezpłatny	0
epoprostenol							
Velettri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg	1 fiol.	05909991089085	94,28	99,94	99,94	bezpłatny	0

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Velettri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg	1 fiol.	05909991089092	282,85	299,82	299,82	bezpłatny	0
treprostinil							
Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	20 ml	05909990046805	4536,00	4808,16	4808,16	bezpłatny	0
Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	20 ml	05909990046850	11340,00	12020,40	12020,40	bezpłatny	0
Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	20 ml	05909990046867	22680,00	24040,80	24040,80	bezpłatny	0
Remodulin, roztwór do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990046874	45360,00	47520,00	47520,00	bezpłatny	0
Tresuvi, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991418618	2268,00	2404,08	2404,08	bezpłatny	0
Tresuvi, roztwór do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991418649	22680,00	24040,80	24040,80	bezpłatny	0
Tresuvi, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991418625	5670,00	6010,20	6010,20	bezpłatny	0
Tresuvi, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991418632	11340,00	12020,40	12020,40	bezpłatny	0
Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	20 ml	05909990046805	4536,00	4808,16	4808,16	bezpłatny	0
seleksypag							
Uptravi, tabl. powł., 1000 µg	60 szt.	07640111932796	66960,00	69120,00	69120,00	bezpłatny	0
Uptravi, tabl. powł., 1200 µg	60 szt.	07640111932802	80352,00	82512,00	82512,00	bezpłatny	0
Uptravi, tabl. powł., 1400 µg	60 szt.	07640111932819	93744,00	95904,00	95904,00	bezpłatny	0
Uptravi, tabl. powł., 1600 µg	60 szt.	07640111932826	107136,00	109296,00	109296,00	bezpłatny	0
Uptravi, tabl. powł., 200 µg	140 szt.	07640111932833	31248,00	33122,88	33122,88	bezpłatny	0
Uptravi, tabl. powł., 200 µg	60 szt.	07640111932758	13392,00	14195,52	14195,52	bezpłatny	0
Uptravi, tabl. powł., 400 µg	60 szt.	07640111932765	26784,00	28391,04	28391,04	bezpłatny	0
Uptravi, tabl. powł., 600 µg	60 szt.	07640111932772	40176,00	42336,00	42336,00	bezpłatny	0
Uptravi, tabl. powł., 800 µg	60 szt.	07640111932789	53568,00	55728,00	55728,00	bezpłatny	0
sildenafil							
Granpidam, tabletki powlekane, 20 mg	90 szt.	05055565731932	216,00	228,96	103,03	bezpłatny	0
Remidia, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05903060610545	97,20	103,03	103,03	bezpłatny	0
Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	1 but. po 112 ml	05909990967780	893,52	947,13	64,11	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Sildenafil Zentiva, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909991355715	48,60	51,52	51,52	bezpłatny	0
Silungo, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909991408299	432,00	457,92	103,03	bezpłatny	0
riociguat							
Adempas, tabl. powł., 0,5 mg	42 szt.	05908229300305	4073,49	4317,90	2158,95	bezpłatny	0
Adempas, tabl. powł., 1 mg	42 szt.	05908229300336	4073,49	4317,90	4317,90	bezpłatny	0
Adempas, tabl. powł., 1,5 mg	42 szt.	05908229300367	4073,49	4317,90	4317,90	bezpłatny	0
Adempas, tabl. powł., 2 mg	42 szt.	05908229300398	4073,49	4317,90	4317,90	bezpłatny	0
Adempas, tabl. powł., 2,5 mg	42 szt.	05908229300428	4073,49	4317,90	4317,90	bezpłatny	0

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.1.5 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Od 2012 roku Agencja AOTMiT oceniła siedem cząsteczek stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - riociguat, epoprostenol, ambrisentan, seleksypag, macytentan, sildenafil citras oraz sildenafil w skojarzeniu z bosentanem. Większość wniosków dotyczyła leków stosowanych w monoterapii lub w podwójnej terapii lekowej. Riociguat (Adempas) uznano za zasadne do refundacji, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z bosentanem, ze względu na porównywalną skuteczność i oszczędności finansowe. Epoprostenol (Veletri) nie został zaakceptowany w zaproponowanym przez wnioskodawcę nowym programie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, ale jego refundację rekomendowano w istniejącym programie jako terapię drugiej linii, pod warunkiem obniżenia ceny. Ambrisentan (Volibris), który obecnie nie znajduje się w programie lekowym, uznano za bardziej opłacalny niż bosentan i zaakceptowano refundację w ramach wspólnej grupy limitowej. Macytentan (Opsumit) nie został zaakceptowany, ponieważ brakowało dowodów na jego przewagę nad innymi lekami, a koszty były wyższe. Sildenafil (Revatio) uznano za zasadne do refundacji w ramach istniejącego programu, z ograniczeniami w stosowaniu u dzieci i pacjentów z zespołem Eisenmengera. Wyjątek stanowi lek seleksypag, który jest lekiem stosowanym w połączeniu z PDE5 i ERA. Prezes Agencji, na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości oraz dostępnych dowodów naukowych, uznał za zasadne finansowanie terapii seleksypagiem (Uptravi) dla pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Seleksypag, stosowany w połączeniu z inhibitorami PDE5 oraz antagonistami receptorów endoteliny (ERA), wykazuje skuteczność porównywalną z innymi terapiami, a także charakteryzuje się niższym odsetkiem zgonów i mniejszą częstością poważnych działań niepożądanych w porównaniu do innych schematów leczenia (np. Epoprostenol+PDE5+ERA oraz Treprostilil+PDE5+ERA). Terapia seleksypagiem wiąże się również z mniejszym ryzykiem przeszczepienia płuc i łagodniejszym profilem działań niepożądanych, co uzasadnia jej pozytywną rekomendację do refundacji.

Agencja AOTMiT analizowała leki stosowane w leczeniu PAH, uwzględniając ich skuteczność, bezpieczeństwo, koszt i dostępność. Zdecydowana większość leków została uznana za za-

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

sadne do refundacji w ramach istniejących programów, z uwzględnieniem odpowiednich warunków, takich jak obniżenie ceny, zastosowanie podziału ryzyka czy ograniczenie stosowania u niektórych grup pacjentów.

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii tętniczego nadciśnienia płucnego przedstawiono poniżej w Tab. 31.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Tab. 31. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego [AOTMiT]

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Riocyguat (Adempas)		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku, Rekomendacja nr 6/2018 z dnia 12 stycznia 2018 r.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Adempas (riocyguat) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego, wskazując jednocześnie na zasadność połączenia dwóch obecnie istniejących programów i ocenianego, jako jeden wspólny program. Uzasadnienie stanowiska: Zdaniem Rady, Riocyguat jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, porównywalnym klinicznie z alternatywnymi terapiami, szczególnie dla pacjentów z III klasą czynnościową WHO. Dowody skuteczności opierają się na wynikach badań takich jak PAGENT-1, SERAPHIN oraz SUPER, potwierdzając jego pozytywny wpływ na napięcie naczyniowe, proliferację i stan zapalny. Ekonomicznie, ze względu na równą skuteczność, program z riocyguatem umożliwia NFZ znaczne oszczędności, czyniąc go korzystnym finansowo wyborem dla systemu zdrowia.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adempas (riocyguat) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, uwzględniając rekomendacje Rady Przejrzystości i dostępne dowody, uznał refundację riocyguatu za zasadną, mimo braku badań bezpośrednio porównujących go z refundowanymi komparatorami. W porównaniach pośrednich riocyguat nie wykazał istotnych różnic względem kombinacji macytentanu i sildenafilu, natomiast przewyższa placebo w zakresie różnych wskaźników klinicznych. Analiza kosztów pokazała, że terapia z riocyguatem, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z bosentanem, jest tańsza od terapii sildenafilem i macytentanem, przynosząc oszczędności dla systemu publicznego.
Epoprostenol (Veletri)		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 353/2014 oraz 354/2014 oraz 252/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r, Rekomendacja nr 251/2014 i 252-2014 z dnia 8 grudnia 2014 r.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Veletri (epoprostenol) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10: I27, I27.0) - w ramach wnioskowanego, odrębnego programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego epoprostenolem. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Veletri (epoprostenol), 0,5 mg, 1,5 mg we wskazaniu: leczenie 2. Rzutu u chorych w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO oraz 1. i 2. rzutu w IV	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Veletri, epoprostenol, 0,5 mg oraz 1,5 mg, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I27.0)”. Jednocześnie, Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Veletri, epoprostenol, 0,5 mg oraz 1,5 mg, we wskazaniu: leczenie 2. linii u chorych w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO oraz 1. i 2. linii w IV klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO, w ramach obecnie istniejącego

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO, w ramach istniejącego programu leczenia nadciśnienia płucnego, w ramach wspólnej grupy limitowej z treprostinilem i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie akceptuje przedstawionego schematu podziału ryzyka i wskazuje na konieczność dalszego obniżenia ceny, tak aby wprowadzenie leku do terapii nie powodowało dodatkowego obciążenia dla płatnika, w porównaniu z aktualnie stosowanym komparatorem. Uzasadnienie stanowiska: Rada Przejrzystości oceniła, że dowody o słabej lub umiarkowanej jakości sugerują skuteczność epoprostenolu w poprawie przeżywalności i stanu klinicznego pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach. Jego skuteczność kliniczna w porównaniach pośrednich nie jest gorsza niż alternatywne terapie, a lek jest rekomendowany przez towarzystwa naukowe jako terapia I i II rzutu w III i IV klasie czynnościowej WHO. Wysoki koszt terapii sprawia, że stosunek koszt-efekt jest akceptowalny tylko z uwagi na rzadki charakter choroby. Epoprostenol nie jest refundowany w krajach o podobnym PKB do Polski, a realizacja programu generowałaby znaczne dodatkowe koszty dla płatnika w perspektywie średnioterminowej.	programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Lek powinien być umieszczony we wspólnej grupie limitowej z obecnie refundowanym treprostinilem. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji ocenił, że dostępne dane naukowe wskazują na porównywalną skuteczność epoprostenolu (Veletri) i treprostinilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w III i IV klasie czynnościowej WHO, bez istotnych różnic w zakresie śmiertelności, stanu zdrowia wg NYHA ani wyników 6-minutowego testu marszu. Zaleca się epoprostenol jako lek pierwszego rzutu w IV klasie czynnościowej. Pomimo korzystniejszego profilu bezpieczeństwa Veletri, proponowany mechanizm podziału ryzyka uznano za niewystarczający, podkreślając konieczność ograniczenia wydatków publicznych i ustalenia cen porównywalnych do już refundowanych terapii.
Ambrisentan (Volibris)		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2012 oraz 63/2012 z dnia 3 września 2012 r. Rekomendacja nr 52/2012 oraz 53/2012 z dnia 3 września 2012 r.	Stanowisko: Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w ramach istniejącego programu lekowego. Rada rekomenduje utworzenie wspólnej grupy limitowej wraz z bosentanem. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka. Uzasadnienie stanowiska: Ambrisentan (Volibris) jest rekomendowanym lekiem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ze względu na jego efektywność w poprawie wydolności wysiłkowej, klasy czynnościowej wg NYHA/WHO, zmniejszeniu duszności (skala Borga) oraz poprawie parametrów hemodynamicznych. Lek ten wykazuje podobną skuteczność jak bosentan, lecz jest bardziej opłacalny w leczeniu pacjentów z idiopatycznym PAH lub PAH w przebiegu choroby tkanki łącznej w III klasie czynnościowej. Dodatkową zaletą ambrisentanu jest możliwość dostosowania dawki do potrzeb pacjenta, co ułatwia personalizację terapii. Działania niepożądane są na akceptowalnym poziomie.	Rekomendacja: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), w ramach istniejącego programu lekowego - „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27;I27.0)” poszerzonego o wnioskowaną technologię medyczną oraz rekomenduje utworzenie wspólnej grupy limitowej z bosentanem. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27;I27.0)”. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją ocenianej technologii medycznej w ramach istniejącego programu lekowego oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej z bosentanem. Lek uznano za wartościową opcję terapeutyczną w leczeniu nadciśnienia płucnego, ponieważ ma potwierdzoną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Dostępne

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		dowody naukowe, opinie ekspertów oraz pozytywne zagraniczne rekomendacje kliniczne i finansowe wspierają stosowanie tej technologii w omawianym wskazaniu.
Seleksypag (Uptravi)		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2020 z dnia 3 lutego 2020 roku Rekomendacja nr 13/2020 z dnia 4 lutego 2020 r.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Uptravi, seleksypag w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada zgłasza nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Uzasadnienie stanowiska opiera się na ciężkim rokowaniu w tętniczym nadciśnieniu płucnym (PAH), gdzie 10 lat temu przeżywalność 5-letnia wynosiła jedynie 60%. W odpowiedzi na potrzebę poprawy wyników leczenia w tej grupie pacjentów, w Polsce wdrożono nowoczesny program lekowy, który w zaawansowanych przypadkach (III linia leczenia) obejmuje terapię z użyciem agonistów receptora prostacyklinowego. Seleksypag, jako silny, doustny agonista tego receptora, jest istotnym krokiem w leczeniu PAH, szczególnie w grupie pacjentów o wysokim ryzyku zgonu. Badanie GRIPHON wykazało, że u pacjentów w III klasie czynnościowej WHO, stosujących seleksypag w terapii dwulekowej, ryzyko zgonu lub progresji choroby było o 26% niższe niż w przypadku placebo. Taka skuteczność kliniczna seleksypagu, potwierdzona badaniami wysokiej jakości, została także uznana przez towarzystwa naukowe, znajdując odzwierciedlenie w ich wytycznych oraz rekomendacjach refundacyjnych, co uzasadnia pozytywną ocenę i wsparcie dla objęcia tego leku refundacją.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Uptravi (seleksypag) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej dla porównań ze wszystkimi komparatorami. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, opierając się na stanowisku Rady Przejrzystości oraz dostępnych dowodach naukowych, uznał za zasadne finansowanie terapii seleksypagiem dla pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza porównawcza wykazała, że seleksypag, stosowany w połączeniu z inhibitorami PDE5 i antagonistami receptorów endoteliny, jest skuteczny i charakteryzuje się niższym odsetkiem zgonów oraz mniejszą częstością poważnych działań niepożądanych niż dostępne komparatory (EPO+PDE5+ERA oraz TRE+PDE5+ERA). Zestawienie wyników wskazuje również na niższe ryzyko przeszczepienia płuc oraz łagodniejszy profil działań niepożądanych, co uzasadnia pozytywną rekomendację.
Epoprostenol (Veletri)		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2017 95/2017 z dnia 18 września 2017 roku oraz nr Rekomendacja nr 57/2017 z dnia 20	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Veletri (epoprostenol), w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”, w ramach wspólnej grupy limitowej z treprostinilem i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem stosowania leku jedynie w IV klasie czynnościowej i poprawienia instrumentu dzielenia ryzyka. Uzasadnienie stanowiska:	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Veletri (epoprostenol), w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”, z poziomem odpłatności: bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej – 1130.0, Epoprostenol. Uzasadnienie rekomendacji:

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
września 2017 roku	Rada Przejrzystości podkreśla, iż tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadką i śmiertelną chorobą układu krążenia. W terapii pacjentów w IV klasie czynnościowej stosowanie terapii trójkowej, obejmującej epoprostenol (EPO), inhibitory PDE5 oraz antagonistów receptorów endotelinowych (ERA), uznaje się za skuteczne i zalecane w wytycznych. Dowody z rejestrów sugerują poprawę jakości życia i wydłużenie przeżycia pacjentów z PAH przy tej terapii, chociaż brak jest bezpośrednich dowodów z badań klinicznych dotyczących Veletri w skojarzeniu z pozostałymi lekami. Koszt takiej terapii jest wysoki i przekracza ustalone progi finansowania, jednak po zastosowaniu systemu podziału ryzyka (RSS) staje się bardziej ekonomiczny w porównaniu do terapii dwulekowej, szczególnie w kontekście wydatków NFZ. Rada argumentuje, że wprowadzenie programu refundacyjnego dla terapii trójkowej mogłoby przynieść oszczędności w leczeniu PAH, mimo początkowych wyższych kosztów.	Prezes Agencji, opierając się na stanowisku Rady Przejrzystości, stwierdził, że dostępne dowody sugerują skuteczność terapii trójkowej (epoprostenol + inhibitor PDE5 + antagonist receptorów endotelinowych) dla pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH), co potwierdzają wytyczne i opinie ekspertów. W analizach klinicznych brakuje jednak badań randomizowanych, a dostępne dane opierają się głównie na badaniach nierandomizowanych, co ogranicza możliwość dokładnego porównania skuteczności z alternatywnymi terapiami. W badaniach dostępnych w analizie (PH. Sitbon 2014, Bergot 2014) terapia trójkowa wykazywała wyższe wskaźniki przeżycia w porównaniu do komparatorów. Zaobserwowano również poprawę parametrów klinicznych, takich jak klasa NYHA, dystans w teście 6-minutowego marszu oraz parametry hemodynamiczne. Analiza ekonomiczna wykazała, że terapia trójkowa jest droższa od dwulekowej opartej na epoprostenolu i inhibitorze PDE5, ale tańsza od terapii dwulekowej z treprostynilem u pacjentów wcześniej leczonych. Ze względu na możliwość zwiększenia kosztów refundacji w związku z poszerzeniem wskazań, Rada sugeruje rozważenie mechanizmu podziału ryzyka opartego na efektach zdrowotnych, by kontrolować koszty przy jednoczesnym zapewnieniu skuteczności leczenia.
Macytentan (Opsumit)		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2015 z dnia 23 marca 2015 roku Rekomendacja nr 23/2015 z dnia 23 marca 2015 roku	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Opsumit (macytentan), stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0), i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Rada Przejrzystości uważa zaproponowany mechanizm podziału ryzyka za niewystarczający, gdyż mimo jego zastosowania koszt terapii jest nadal niezwykle wysoki. Uzasadnienie stanowiska: Macytentan to nowoczesny lek z grupy antagonistów endoteliny, którego skuteczność w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego została udowodniona w badaniu klinicznym SERAPHIN. Badanie to potwierdziło korzystny wpływ macytentanu na istotne punkty końcowe, co wskazuje na jego potencjalną wartość terapeutyczną w tej grupie pacjentów.	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opsumit (macytentan), w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)". Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, opierając się na stanowisku Rady Przejrzystości i dostępnych dowodach naukowych, stwierdził, że obecne dane nie pozwalają na jednoznaczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii macytentanem w populacji określonej w programie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH). Dowody przedstawione przez wnioskodawcę nie zawierają porównań z innymi refundowanymi terapiami z tej samej grupy leków. Analiza kosztów wykazała, że terapia macytentanem jest droższa niż leczenie innymi antagonistami receptora endoteliny w połączeniu z sildenafilem. Finansowanie tej terapii może zwiększyć wydatki płatnika, szczególnie jeśli zastąpi ona inne, tańsze opcje leczenia.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	Choć dostępne dane kliniczne nie pozwalają na wyliczenie wartości ICUR (inkrementalnego kosztu uzyskania jednostki efektu zdrowotnego) dla terapii macytentanem, możliwe jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wyniki tej analizy wskazują, że terapia macytentanem jest tańszą opcją w porównaniu do obecnie stosowanej w programie lekowym terapii iloprostem i sildenafilem. Dodatkowo, zastosowanie macytentanu może prowadzić do oszczędności lub do niższych kosztów w przypadku zastąpienia terapii bosentanem i sildenafilem.	Prezes rekomenduje rozważenie refundacji macytentanu, ale pod warunkiem wyrównania jego kosztów do poziomu innych antagonistów receptora endoteliny oraz wprowadzenia nadzoru medycznego nad wynikami terapii, ze względu na różnice między populacją badaną w badaniu SERAPHIN a pacjentami objętymi programem.
Sildenafil citras (Revatio)		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 271/2014 oraz 272/2014 z dnia 15 września 2014 roku Rekomendacja nr 217/2014 z dnia 15 września 2014 roku	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revatio, sildenafil citras, w ramach wnioskowanego osobnego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27.0)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040, w ramach obecnie istniejącego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, po uwzględnieniu następujących zmian w programie lekowym: 1. Rada uznaje za zasadne stosowanie w ramach programu lekowego sildenafilu w monoterapii dorosłych chorych w III lub IV klasie czynnościowej wg WHO (I-II klasa czynnościowej jeśli chory był wcześniej skutecznie leczony sildenafilem lub innym inhibitorem PDES, także poza programem), a także w leczeniu chorych z zespołem Eisenmengera w III klasie czynnościowej. Sugerowane rozwiązanie jest analogiczne do rozwiązania stosowanego w monoterapii riociguatem u chorych z zespołem Eisenmengera w III klasie WHO, mogą być rozważane i łączone wyniki ekonometryczne, pochodzące zarówno od pacjentów dobrze lub lepsze dane na powrót do wskazań w III klasie wg NYHA powinna dotyczyć również monoterapii na lewym kolanie dla osób z pomocą farmakologiczną Funduszu. 2. Rada uznaje za zasadne stosowanie w ramach programu lekowego sildenafilu w ramach terapii łączonej dorosłych chorych w III lub IV klasie czynnościowej wg WHO (I-II klasa czynnościowej	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Revatio, sildenafil citras w ramach uzgodnionego, odrębnego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27.0)”. Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje objęcie produktu leczniczego w ramach obecnie istniejącego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, po uwzględnieniu zmian w programie lekowym. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji popiera stanowisko Rady Przejrzystości, uznając, że umiarkowanej jakości dowody wskazują na skuteczność leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i dorosłych, w tym przy zastosowaniu sildenafilu, choć nie potwierdzają one jednoznacznie wpływu na przeżywalność. Wyniki sugerują poprawę rokowania w porównaniu z danymi historycznymi, ale brak jest wystarczających dowodów na zmniejszenie śmiertelności przy stosowaniu sildenafilu. Stosowanie leku powinno być ograniczone do wybranych pacjentów, bez alternatywnych opcji leczenia, ze względu na potencjalne ryzyko wyższych dawek oraz niejednoznaczność efektów niższych dawek. W populacji pacjentów z zespołem Eisenmengera, którzy mają lepsze rokowanie niż pacjenci z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym, stosowanie sildenafilu może być rozważane u wybranych osób, zwłaszcza tych, którzy nie tolerują bosentanu. Ze względu na brak kontrolowanych badań dotyczących skuteczności terapii skojarzonej sildenafilem, nie rekomenduje się wyższych dawek w programie lekowym. Prezes proponuje ograniczenie diagnostycznego cewnikowania serca, zgodnie z opiniami ekspertów, oraz

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	jeśli chory był wcześniej skutecznie leczony sildenafilem lub innym inhibitorem PDES poza programem, finasowanym ze środków własnych). 3. Rada proponuje pozostawienie wyłącznie niskiej dawki sildenafilu. 4. Rada uznaje za zasadne stosowanie w ramach programy lekowego sildenafilu w monoterapii dzieci w III klasie czynnościowej wg WHO (oraz w I i II klasie czynnościowej jeśli chory był wcześniej skutecznie leczony sildenafilem lub innym inhibitorem PDES poza programem), wyłącznie u indywidualnie wyselekcjonowanych pacjentów, u których możliwości stosowania terapii bosen-tanem są ograniczone i po rozważeniu potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem leku. Lek powinien być stosowany w tej populacji wyłącznie w niskiej dawce i pod szczególnie ścisłym nadzorem a wskazania do jego stosowania powinny zostać szczególnie uzasadnione. 5. Rada uznaje za zasadne stosowanie w ramach programy lekowego sildenafilu w terapii złożonej dzieci w III lub IV klasie czynnościowej wg WHO (oraz w I oraz II klasie czynnościowej jeśli chory był wcześniej skutecznie leczony sildenafilem lub innym inhibitorem PDES poza programem), wyłącznie u indywidualnie wyselekcjonowanych pacjentów, po rozważeniu potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem leku. Lek powinien być stosowany w tej populacji wyłącznie w niskiej dawce i pod szczególnie ścisłym nadzorem a wskazania do jego stosowania powinny zostać szczególnie uzasadnione. 6. Rada, uznaje ponadto za zasadne następujące zmiany w programie: (a) możliwość odłożenia diagnostycznego cewnikowania prawego serca w przypadku ciężkiego stanu pacjenta do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wcześniej wykonane i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego; (b) brak konieczności ponownego diagnostycznego cewnikowania serca u przechodzących pod opiekę ośrodków kardiologii dorosłych, u których rozpoznanie nadciśnienia płucnego potwierdzono wcześniej w ośrodku pediatrycznym a leczenie będzie stanowić kontynuację dotychczasowej opieki; (c) brak konieczności ponownego diagnostycznego cewnikowania serca u chorych z zespołem Eisenmengera, o ile takie zostało wykonane w przeszłości; (d) pozostawienie decyzji	umożliwienie udziału w programie pacjentom wcześniej leczonym sildenafilem, u których terapia przyniosła poprawę. Analizy farmakoeconomiczne wskazują na różnorodną opłacalność kosztową terapii w różnych podgrupach, z niską opłacalnością terapii skojarzonej u dzieci oraz brakiem danych o skuteczności takiej terapii u dorosłych. Prezes proponuje zatem mechanizm podziału ryzyka, uwzględniając wszystkie powyższe przesłanki i opinie Rady.

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	dotyczącej rutynowego powtarzania cewnikowania serca co 12-24 miesiące u chorych leczonych w ramach programu lekarzowi/ośrodkowi prowadzącemu. Uzasadnienie Stanowiska: Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką, a leczenie go, w tym stosowanie sildenafilu, przynosi pewne korzyści w postaci redukcji objawów i poprawy wskaźników hemodynamicznych, choć dowody na poprawę przeżywalności są ograniczone. Badania wskazują, że korzystne wyniki testów czynnościowych nie przekładają się jednoznacznie na rokowanie, a skuteczność i bezpieczeństwo wyższych dawek sildenafilu w pediatrii pozostają niepewne, co sugeruje potrzebę ograniczenia jego stosowania do wybranych pacjentów bez alternatyw. W przypadku pacjentów z zespołem Eisenmengera leczenie sildenafilem uznaje się za uzasadnione jedynie w wyjątkowych przypadkach, głównie u tych, którzy nie tolerują bosentanu. Ponadto, wskazane jest ograniczenie diagnostycznego cewnikowania serca, co ograniczy ryzyko u pacjentów, u których procedura ta nie jest konieczna. Analizy farmako-ekonomiczne wykazują zróżnicowaną opłacalność interwencji, szczególnie wskazując na brak zasadności kosztowej terapii złożonej u dzieci. Rada uwzględniła te przesłanki oraz opinie ekspertów, zgłaszając powyższe uwagi do programu lekowego.	
Sildenafil i bosentan (Tracleer i Revatio)		
Opinia Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 roku	Opinia: Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją substancji sildenafilum i bosentanum (leków Tracleer i Revatio) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Lekowego, określonych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Uzasadnienie Opinii: Z klinicznego punktu widzenia objęcie refundacją leków Bosentan i Sildenafil w zakresie wskazań odmiennych niż określone w ChPL w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” jest zasadne. Wnioskowanie dotyczy poszerzenia wskazań o choroby, które należy traktować jako sieroce. Liczba dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji jest w takim przypadku ograniczona i poszerzenie wskazań jest uprawnione na podstawie	

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	przesłanek patofizjologicznych i badań gorszej jakości, oceniających zastępcze punkty końcowe. Takie postępowanie potwierdzają również rekomendacje towarzystw naukowych. Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że zgodnie z założeniami aktualnie przyjętego programu leczenia nadciśnienia płucnego, bosentan stosowany jest jako lek I rzutu wyłącznie u chorych z wadami wrodzonymi serca/zespołem Eisenmengera. Po przyjęciu wnioskowanej zmiany bosentan będzie mógł być stosowany jako lek pierwszego rzutu u wszystkich chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Istotna różnica kosztów leczenia sildenafilem i bosentanem stwarza konieczność analizy skutków ekonomicznych takiej zmiany.	
Opinia RP w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programach lekowych B.31 i B.68 dotyczących leczenia PAH		
Opinia Rady Przejrzystości nr 128/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie proponowanych zmian w programach lekowych: - B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”, - B.68 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”. Uzasadnienie stanowiska: Proponowane zmiany w programie lekowym dla pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym mają na celu dostosowanie kryteriów leczenia do aktualnych wytycznych oraz charakterystyki produktów leczniczych (ChPL). Kluczowe modyfikacje obejmują rozszerzenie kryteriów włączenia pacjentów, elastyczność w doborze terapii wielolekowej oraz bardziej precyzyjne kryteria dawkowania i monitorowania. Zmiany mają harmonizować program z wytycznymi medycznymi i obniżyć koszty płatnika, a ich wpływ na budżet oceniany jest jako minimalny.	-

6. Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi odpowiednimi dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2023).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego koncentruje się obecnie głównie na łagodzeniu objawów choroby oraz spowolnieniu jej progresji poprzez stosowanie leków rozszerzających naczynia krwionośne. Należy mieć na uwadze, że aktualnie stosowane terapie nie prowadzą do zatrzymania ani odwrócenia procesu przebudowy naczyń, stanowiącego główną przyczynę PAH. Ponadto, stosowanie zatwierdzonych dotychczas leków wiąże się z częstym występowaniem działań niepożądanych, a schematy dawkowania leków bywają uciążliwe dla pacjentów. Jest to zauważalne przede wszystkim w przypadku podawanych podskórnie bądź dożylnie leków ukierunkowanych na szlak prostacykliny, których stosowanie jest powiązane ze szczególnie wysokim odsetkiem przerwania terapii. Brak działania ukierunkowanego na przyczynę choroby, liczne zdarzenia niepożądane oraz niewygodne schematy dawkowania sprawiają, że niewielu pacjentów osiąga zalecany przez wytyczne cel terapeutyczny, jakim jest niski stopień ryzyka sercowo-naczyniowego.

6.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

6.1.1 Miejsce sotaterceptu w terapii PAH

Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Winrevair® jako leczenia dodanego do obecnie stosowanej terapii u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem płucnym w II-III WHO-FC.

Sotatercept stanowi terapię uzupełniającą do najlepszej terapii podstawowej (BGT), która u pacjentów jest reprezentowana przez podwójną lub potrójną terapię skojarzoną. Tym samym sotatercept może być stosowany w kombinacji poczwórnej lub potrójnej, których opisy przedstawiono poniżej:

- Kombinacja poczwórna obejmuje obecną potrójną kombinację BGT (terapia podstawowa) + sotatercept, przy czym potrójna kombinacja BGT może składać się z następujących grup leków:
 - ERA + PDE5 + PCA i.v./s.c. lub
 - ERA + sGCs + PCA i.v./s.c.,
- Kombinacja potrójna obejmuje obecną podwójną kombinację BGT (terapia podstawowa) + sotatercept, przy czym podwójna kombinacja BGT może składać się z następujących grup leków:
 - ERA + PDE5, lub

○ ERA + sGCs.

Zgodnie ze zmodyfikowanym algorytmem istniejących zaleceń prezentowanym podczas WSPH 2024, zaktualizowano definicję terapii maksymalnej, aby obejmowała leki z 4 grup terapeutycznych (PDE5/SGC, ERA, PCA i sotatercept), zamiast pierwotnych 3 grup (PDE5/SGC, ERA, PCA). Podczas tego spotkania przedstawiono sotatercept jako zalecaną terapię skojarzoną u pacjentów, u których początkowe leczenie nie pozwoliło osiągnąć celu terapeutycznego. Ze względu na unikatowy mechanizm działania (działanie przeciwwremodelujące) oraz mocne dowody na wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa [AKL Sotatercept 2025], zalecana pozycja sotaterceptu w proponowanym algorytmie terapeutycznym wydaje się niezastąpiona.

Nowy algorytm leczenia przedstawiono na Ryc. 7.

Obecnie w Polsce stosuje się podwójną kombinację BGT: antagonisty receptora prostacykliny (ERA) + inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5) lub ERA+ stymulatory fosfodiesterazy (sGCs) (dla pacjentów z III FC-WHO), lub potrójną kombinację BGT: ERA + PDE5 + analogi prostacykliny (PCA) i.v./s.c. lub ERA + sGCs + PCA i.v./s.c. (dla pacjentów z III lub IV FC-WHO).

Wyżej wymienione grupy leków stosowano także w badaniu STELLAR, najczęściej w potrójnym skojarzeniu (61,3%) lub w podwójnym skojarzeniu (34,7%). Łącznie 39,9% pacjentów w badaniu STELLAR stosowało PCA i.v./s.c. Częścią terapii podstawowej był również seleksypag.

Ponieważ sotatercept stanowi terapię dodaną do optymalnego leczenia, uznano że odpowiednim komparatorem dla ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej terapii podstawowej.

Nie wszystkie substancje wymieniane w rekomendacjach są w Polsce stosowane i refundowane. Przykładem leków obecnych w rekomendacjach, a nieposiadających refundacji są ambrysentan (antagonista receptora endotelinowego), tadalafil (inhibitor fosfodiesterazy typu 5) oraz beraprost (analog prostacykliny). Substancje zalecane, ale nie refundowane w Polsce, nie będą przedmiotem niniejszych analiz farmakoekonomicznych.

6.1.2 Wybór technologii alternatywnej

Przeanalizowano wskazania rejestracyjne leków refundowanych w ramach programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”:

- Antagonisty receptorów endoteliny (ERA): bosentan, macytentan;
- Leki związane ze szlakiem tlenu azotu: sildenafil i riocyguat;
- Prostacykliny i analogi prostacyklin: treptostinil, epoprostenol i iloprost.

Z uwagi na brak refundowanej technologii medycznej, która mogłaby być stosowana jako terapia dodana do schematu dwu- lub trójlekowego u pacjentów z PAH w II i III klasie funkcyjnej, który moduluje proliferację komórek naczyniowych oraz wykazuje właściwości odwracalnego remodelingu prawej komory serca, uznano że odpowiednim komparatorem dla sotaterceptu we wnioskowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej terapii podstawowej, przy czym sotatercept będzie dodawany do istniejącego schematu leczenia.

6.1.3 Skuteczność obecnie stosowanych terapii i potrzeba ich uzupełnienia

Aktualnie w leczeniu PAH dostępnych jest wiele możliwości terapii, obejmujących leki o różnych mechanizmach działania, których kombinacje pozwalają w pewnym stopniu poprawić rokowania pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że dobór terapii o stabilnym, zadowalającym efekcie jest trudny i może wymagać eskalacji dawek bądź wprowadzania licznych zmian w schemacie terapii i sposobie podawania leków. Dodatkowo, w przypadku braku osiągnięcia zamierzonych efektów leczenia, do schematu terapii często są dodawane leki przyjmowane we wlewie dożylnym. Ten sposób podania wiąże się z przeprowadzaniem uciążliwych dla pacjentów procedur medycznych, wymaga zaangażowania opiekunów bądź pracowników służby zdrowia oraz jest powiązany ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych, w porównaniu z leczeniem stosowanym na wcześniejszym etapie.

Ponieważ nadciśnienie płucne jest chorobą znacznie ograniczającą funkcjonowanie pacjentów i stanowiącą zagrożenie dla ich życia, istnieje potrzeba jak najszybszego wdrożenia zaawansowanego leczenia z mniej obciążającym sposobem podawania i poprawionym profilem bezpieczeństwa w stosunku do obecnie stosowanych leków. Pozwoliłoby to na zwiększenie stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych wśród pacjentów i optymalizację wyników terapii.

Konieczność wprowadzenia nowego zaawansowanego leczenia wynika również ze specyfiki choroby. Objawy występujące w przebiegu PAH mogą być niespecyficzne, co prowadzi do późnego postawienia rozpoznania, często w momencie gdy choroba jest już w zaawansowanym stadium. Opóźnienia w diagnozie i leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego mają poważne konsekwencje dla długoterminowych wyników pacjentów. Każde opóźnienie w rozpoczęciu właściwego leczenia przyczynia się do dalszej patologicznej przebudowy naczyń płucnych, co może prowadzić do wytworzenia nieodwracalnych zmian w naczyniach i znacząco pogarsza rokowania pacjentów. W obliczu tak agresywnego przebiegu choroby kluczowe jest szybkie podejmowanie decyzji terapeutycznych i dostępność skutecznego leczenia. Należy wdrożyć terapię, która nie tylko spowolni progresję choroby, ale także poprawi status ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wyniki kliniczne pacjenta, zapewniając mu lepszą jakość życia i dłuższe przeżycie [ESC/ERS 2022].

Skuteczność terapii sotaterceptem dodanym do BGT została potwierdzona w badaniach STELLAR i PULSAR. Populacja tych badań pod względem rozkładu pacjentów w poszczególnych

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

klasach czynnościowych FC-WHO oraz częstości stosowania dwulekowej bądź trójkowej terapii standardowej pokrywała się z populacją wnioskowaną. W badaniu STELLAR sotatercept był dodany do terapii podstawowej, która składała się z leków należących do dwóch lub więcej z następujących klas: ERA, inhibitory PDE5, rozpuszczalne stymulatory cyklicznej guanylanowej i/lub analogi prostacykliny lub agonisty receptora prostacykliny. Są to grupy leków dostępne aktualnie dla polskich pacjentów w postaci dwulekowej bądź trójkowej terapii podstawowej [AKL Sotatercept 2025].

Ponadto w AKL Winrevair opisano wyniki badania ZENITH (pacjenci w klasie czynnościowej III lub IV wg WHO z wysokim ryzykiem zgonu w ciągu roku), w którym to oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo dodania sotaterceptu do terapii podstawowej.

Badanie kliniczne ZENITH zostało zakończone przedwcześnie, na etapie analizy okresowej, ponieważ jednoznacznie wykazano skuteczność tego leku. Zaobserwowano znaczącą poprawę w kluczowych wskaźnikach zdrowotnych w porównaniu z wartościami początkowymi. Należały do nich m.in. wynik w skali ryzyka REVEAL Lite 2, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, opór naczyniowy płuc, klasa czynnościowa WHO, dystans w 6-minutowym teście marszu oraz poziom NT-proBNP. Skala poprawy niektórych z tych wskaźników wydawała się nawet większa niż we wcześniejszym badaniu STELLAR, co może być związane z większym zaawansowaniem choroby u pacjentów w ZENITH oraz naturalnym pogorszeniem stanu zdrowia w grupie placebo.

Zgodnie z wynikami wcześniejszych badań, leczenie sotaterceptem prowadziło do obniżenia średniego ciśnienia w tętnicy płucnej i zmniejszenia oporu naczyniowego płuc, podczas gdy pojemność minutowa płuc zasadniczo nie uległa zmianie.

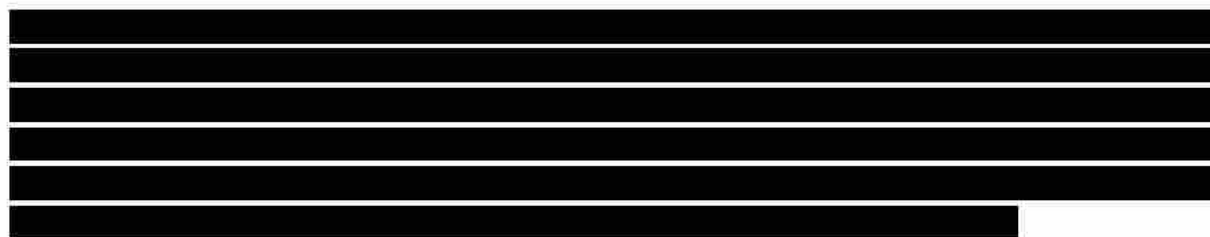
Najważniejszym wynikiem było to, że u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali sotatercept jako terapię dodatkową (pomimo już stosowanego maksymalnego tolerowanego leczenia podstawowego), zanotowano istotnie niższe ryzyko złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep płuc lub hospitalizację z powodu pogorszenia nadciśnienia tętniczego płucnego w porównaniu z placebo. Sotatercept okazał się zatem skuteczną terapią dodatkową, poprawiając wyniki leczenia u pacjentów. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi badaniami klinicznymi. Szczegółowe wyniki z badania znajdują się w AKL w rozdziale 10.3 [AKL Sotatercept 2025].

U pacjentów z PAH w ciągu kilku lat od rozpoczęcia leczenia często zachodzi konieczność zastosowania terapii trójkowej. Pozwala to wnioskować, że stosowana początkowo dwulekowa terapia podstawowa nie przynosi oczekiwanych długofalowych efektów w zakresie kontroli objawów takich jak np. duszność i zmęczenie. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz niniejszym wnioskiem refundacyjnym, sotatercept mógłby być dodawany do schematu składającego się z dwóch substancji u pacjentów, u których stosowana dotychczas terapia nie przynosi korzyści klinicznej.

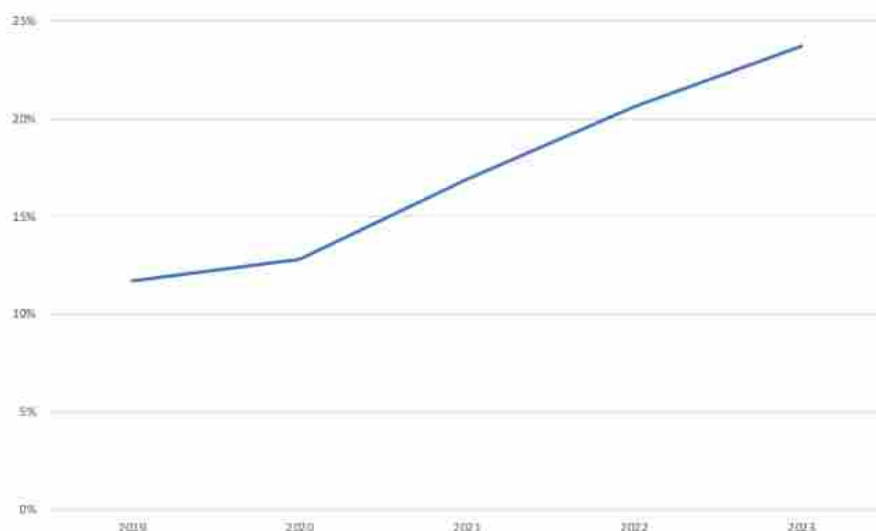
Ryc. 14 przedstawia stopniowy wzrost odsetka pacjentów przyjmujących trójkową terapię skojarzoną w latach 2019-2023 wg bazy BNP-PL. W 2019 roku udział takich pacjentów wynosił około 10%, co wskazuje na ograniczone zastosowanie tej strategii w tamtym okresie. Od 2020 roku miał miejsce systematyczny wzrost odsetka pacjentów przyjmujących potrójne leczenie skojarzone, który trwał nieprzerwanie przez kolejne lata, osiągając poziom bliski 25% w 2023 roku. Tendencja ta odzwierciedla rosnące znaczenie potrójnej terapii złożonej w le-

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

czeniu pacjentów z PAH, co może wynikać z większej dostępności leków, zmian w zaleceniach terapeutycznych lub uznania jej skuteczności w poprawie wyników leczenia w praktyce klinicznej.

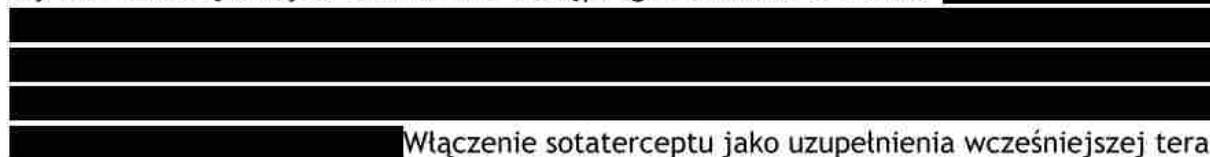


Ryc. 14 Odsetek pacjentów leczonych potrójną terapią złożoną na przestrzeni lat 2019-2023 [BNP-PL 2023]



W ramach programu lekowego B.31 stosowane są schematy składające się maksymalnie z trzech leków, nie istnieje natomiast możliwość skorzystania ze schematu czterolekowego. W przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji, sotatercept byłby pierwszym lekiem, który mógłby być stosowany zarówno jako dodatek do terapii dwulekowej jak i trójlekowej. Należy zaznaczyć, że sotatercept posiada nowatorski mechanizm działania, który pozwala modyfikować przebieg choroby, odwracając patologiczne zmiany w naczyniach płucnych, zamiast jedynie łagodzić jej objawy. Uwzględnienie go w schemacie terapii pozwoliłoby zatem na zwiększenie skuteczności leczenia poprzez włączenie leku z kolejnej klasy, ukierunkowanego na szlak przyczyniający się do patogenezы PAH [Obwieszczenie MZ].

Dodanie sotaterceptu do terapii trójlekowej jest uzasadnione w przypadku pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści z aktualnie dostępnego schematu leczenia.



Włączenie sotaterceptu jako uzupełnienia wcześniejszej terapii trójlekowej może pomóc w osiągnięciu lepszych rezultatów terapeutycznych, co jest szczególnie istotne dla pacjentów z przewlekłymi problemami kardiologicznymi, u których standardowa terapia nie przynosi wystarczających korzyści [BIA Sotatercept 2025, BNP-PL 2023].

Obecnie dostępne leczenie PAH koncentruje się głównie na rozkurczu mięśni gładkich naczyń krwionośnych, co pozwala łagodzić objawy, poprawiać tolerancję wysiłku oraz spowalniać postęp choroby. Niestety, dostępne terapie nie ingerują w podstawowy mechanizm powstawania PAH, jakim jest patologiczna przebudowa naczyń płucnych. W efekcie rokowania i długoterminowe wskaźniki przeżywalności pozostają niezadowolające, a choroba prowadzi do progresywnego pogorszenia stanu fizycznego i jakości życia pacjentów. Nawet w dobie szerokiego stosowania terapii celowanych, takich jak ERA i inhibitory PDE5, pięcioletnie wskaźniki przeżycia wciąż wynoszą zaledwie około 60%, co wyraźnie podkreśla potrzebę opracowania skuteczniejszych terapii [Ruopp 2020, Boucly 2021]. Schematy leczenia z wykorzystaniem prostacyklin bądź ich analogów wiążą się zarówno z uciążliwymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (np. bólami głowy i biegunką), jak i poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi z podawaniem dożylnym (np. zakażeniami związanymi z użyciem cewnika i bólem w miejscu wstrzyknięcia) [Kingman 2017]. Te trudności mogą ograniczać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.

Wysokie wskaźniki zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz obciążenia związane z podawaniem leków ograniczają użyteczność obecnie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów, którzy są poddawani eskalacji leczenia [Tab. 32]. Problemy te mogą prowadzić do trudności w osiągnięciu optymalnej kontroli objawów i poprawy jakości życia pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH).

Tab. 32 Wskaźnik zaprzestania leczenia PAH [Del Pozo 2019, Ibrahim 2022]

Grupa terapeutyczna	Substancja	Droga podania	Wskaźnik zaprzestania leczenia*	Źródło
Syntetyczna prostacyklina	epoprostenol	IV / SC	85,7%	[Ibrahim 2022]
Syntetyczny analog prostacykliny	iloprost	inhalacja	~75%	[Del Pozo 2019]
Analog prostacykliny	treprostinil	IV / SC	50%	[Ibrahim 2022]
Agonista receptora IP prostacykliny	selekypag	doustna	33 - 50%	[Ibrahim 2022]

*w oparciu o dane rzeczywiste (RWE) z okresu 3-4 lat

Retrospektywne badania wykazały, że wskaźnik zaprzestania leczenia epoprostenolem może wynosić aż 85,7%, a w przypadku treprostinilu i seleksypagu – około 50%. Ponadto, w badaniu rejestracyjnym dla iloprostu przyjmowanego w formie inhalacji wskaźnik zaprzestania leczenia osiągnął ok. 75% w okresie trzech lat. Analiza bazy danych wskazała, że leczenie seleksypagiem po 1, 2 i 4 latach było kontynuowane odpowiednio przez 62%, 48% i 33% pacjentów. Te dane wyraźnie wskazują na potrzebę rozważenia alternatywnych podejść, takich jak opóźnienie konieczności stosowania prostacyklin, aby poprawić jakość życia pacjentów i zredukować obciążenia związane z leczeniem (Dhoble 2022, Ibrahim 2022, Pozo 2018, Lombardi 2019, Ibrahim 2023).

Dodanie sotaterceptu do obecnie stosowanych schematów dwu- i trójkowych w terapii PAH może przynieść znaczące korzyści, ponieważ **uzupełnia istniejące podejścia terapeutyczne o nowy mechanizm działania**. Sotatercept jest pierwszym i jedynym przedstawicielem nowej klasy leków - inhibitorów sygnalizacji aktywiny (ASI) - oferującym przełomowy mechanizm działania, który celuje w pierwotne przyczyny patogenezy TNP. Sotatercept

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

wychwytuje nadmiar aktywiny-A, przywracając równowagę procesów sprzyjających regeneracji naczyń i hamujących ich patologiczny rozrost. Dzięki temu może nie tylko ograniczać postęp choroby, ale również odwracać istniejące zmiany naczyniowe, co czyni go wyjątkowym w terapii TNP [Rol 2018, Cahill 2012, Orriols 2017, Gale 2021]. Sotatercept jako dodatek do obecnej terapii podstawowej, silnie wpisuje się w niezaspokojone zapotrzebowanie społeczności z PAH na nową ukierunkowaną terapię. Oczekuje się, że miejsce w terapii dla sotaterceptu będzie dodatkiem do dostępnych obecnie terapii PAH dla dorosłych pacjentów, którzy są w II i III klasie funkcyjnej FC wg WHO, co jest zgodne z obecnymi wytycznymi klinicznymi PAH. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami WSPH 2024, sotatercept został uznany za innowacyjną ścieżkę terapeutyczną, odmienną od dotychczasowych strategii leczenia. Przegląd konsensusu ekspertów z WSPH dostarcza wskazówek dotyczących pozycjonowania leku Winrevair® w algorytmie leczenia nadciśnienia płucnego i sugeruje stosowanie go jako leczenia eskalacyjnego u wszystkich pacjentów, którzy nie osiągnęli statusu niskiego ryzyka przy początkowej terapii skojarzonej [WSPH 2024].

Pozytywna kanadyjska rekomendacja z 2024 roku również wskazuje na potrzebę stosowania sotaterceptu jako terapii dodanej (ang. *add-on*) do terapii podstawowej u pacjentów z PAH. Komparator zdefiniowany przez agencję CADTH jako optymalna terapia podstawowa obejmuje dowolną kombinację następujących grup leków: inhibitory PDE5, antagonisty receptorów endotelinowych (ERA), analogi prostacykliny.

7. Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia 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 klinicznej 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 co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zastosowanie zwalidowanych i klinicznie istotnych punktów końcowych w badaniach nad sotaterceptem pomogło w stworzeniu solidnej bazy dowodowej, wykazującej całościową poprawę w zakresie punktów końcowych funkcjonalnych, prognostycznych i jakości życia (QoL). Sekcja ta podsumowuje następujące punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym, które zostały zastosowane w programie rozwoju klinicznego sotaterceptu oraz literaturę wspierającą ich użycie jako istotnych i znaczących parametrów skuteczności dla pacjentów:

- Zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWD),
- Czas do śmierci lub pogorszenia klinicznego (TTCW),
- Poprawa klasy czynnościowej WHO lub utrzymanie klasy II,
- Poprawa poziomu NT-proBNP [spadek o $\geq 30\%$] lub utrzymanie bądź osiągnięcie poziomu NT-proBNP < 300 pg na mililitr
- Hemodynamika (PVR i mPAP),
- Niski wynik we francuskiej skali ryzyka zdefiniowany jako spełnienie wszystkich trzech kryteriów niskiego ryzyka:
 - I lub II klasa czynnościowa WHO,
 - dystans 6-minutowego marszu > 440 m

oraz

- poziom NT-proBNP < 300 pg na mililitr,
- Wskaźnik wieloskładnikowej poprawy (MCI),
- Wynik PAH Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT).

Poniżej w Tab. 33 przedstawiono efekty kliniczne w zakresie skuteczności klinicznej, które są w sposób jednoznaczny związany z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywalnych schematów leczenia

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Tab. 33 Klinicznie istotne punkty końcowe oceniane w badaniach nad sotaterceptem.

Punkt końcowy	Wiadomości poziomu I	Wiadomości poziomu II	Źródło
Pierwszorzędowe punkty końcowe			
6MWD	Pacjenci leczeni Winrevair® osiągnęli klinicznie istotną i trwałą poprawę w teście 6MWD (40,8 m względem wartości wyjściowej, $p < 0,001$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w ramach leczenia uzupełniającego terapię podstawową.	6MWD (test 6-minutowego marszu) jest zwalidowanym i klinicznie istotnym wskaźnikiem zdolności wysiłkowej oraz funkcjonalnej, który jest znacząco ograniczony w nadciśnieniu płucnym (PAH) i świadczy o większym obciążeniu chorobą. Poprawa o 33 metry w 6MWD jest uznawana za minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID), przynoszącą znaczące korzyści pacjentom z PAH. Pacjenci leczeni Winrevair® osiągnęli poprawę w teście 6MWD o 40,8 metra w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo jako uzupełnienie terapii podstawowej. U 50,3% pacjentów leczonych Winrevair® odnotowano poprawę ≥ 33 metrów w 6MWD w porównaniu do 21,4% pacjentów otrzymujących placebo. Długoterminowe dane z badań SOTERIA (open-label rollover) i PULSAR (open-label extension) wskazują, że poprawa w 6MWD jest utrzymywana u pacjentów leczonych Winrevair®.	Hoeper 2023, Moutchia 2023, Mathai 2012 Demir 2015, Humbert 2023
Drugorzędowe punkty końcowe			
TTCW	Pacjenci leczeni Winrevair® zmniejszyli ryzyko zgonu lub pogorszenia klinicznego o 84% w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo jako uzupełnienie terapii podstawowej.	TTCW (czas do pogorszenia klinicznego) jest kompleksowym wskaźnikiem istotnych klinicznie zdarzeń wpływających na stan zdrowia pacjentów z PAH i stanowi bezpośrednią miarę progresji choroby. Winrevair® zmniejszył ryzyko zgonu lub wystąpienia zdarzeń związanych z pogorszeniem klinicznym o 84% w porównaniu z terapią podstawową i placebo. Dodatkowo Winrevair® zredukował ryzyko zgonu, hospitalizacji lub transplantacji o 88% w porównaniu z terapią podstawową i placebo. Długoterminowe dane z obserwacji, trwające ponad 5 lat w badaniu SOTERIA, wskazują na utrzymanie niskiego wskaźnika zdarzeń pogorszenia zaobserwowanego w badaniu STELLAR.	Hoeper 2023, Tremblay 2022
Wynik we francuskiej skali ryzyka	Ponad dwa razy więcej pacjentów otrzymujących Winrevair® osiągnęło lub utrzymało status niskiego ryzyka w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo jako uzupełnienie terapii podstawowej (39,5% vs 18,2%, $p < 0,001$), a długoterminowe badania potwierdzają trwałość utrzymania i poprawy wyników oceny ryzyka.	Algorytmy oceny ryzyka są zwalidowanymi predyktorami śmiertelności i są zalecane w wytycznych do monitorowania i leczenia pacjentów z PAH. Uproszczony francuski wskaźnik ryzyka jest zwalidowanym narzędziem oceny statusu ryzyka opartym na nieinwazyjnych parametrach i wykazano, że ma wartość prognostyczną w ocenie przeżycia. Pacjenci leczeni Winrevair® byli znacząco bardziej skłonni do przejścia na niższy poziom ryzyka w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo jako uzupełnienie terapii podstawowej, niezależnie od początkowego statusu ryzyka. Korzyści wynikające z uproszczonego francuskiego wskaźnika ryzyka, wykazane w badaniu STELLAR, utrzymywały się przez 1 rok i dłużej w badaniu SOTERIA. Modelowanie danych wskazuje, że Winrevair® ma potencjał do znaczącej poprawy długoterminowych wyników przeżycia pacjentów poprzez poprawę statusu ryzyka mierzonego za pomocą francuskiego wskaźnika ryzyka.	Hoeper 2023, Hoeper 2024, Preston 2024, McLaughlin 2024

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Klasa FC	Ponad dwa razy więcej pacjentów otrzymujących Winrevair® poprawiło swoją klasę czynnościową (FC) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo jako uzupełnienie terapii podstawowej (29,4% vs 13,8%, $p < 0,001$), a długoterminowe badania potwierdzają trwałość utrzymania i poprawy klasy czynnościowej.	Klasa czynnościowa (FC) to zwalidowany system klasyfikacji stosowany rutynowo w praktyce klinicznej do zarządzania pacjentami z PAH. Jest bezpośrednią miarą zaawansowania choroby oraz predyktorem wyników leczenia. 29,4% pacjentów (48/163) otrzymujących Winrevair® z terapią podstawową poprawiło swoją klasę czynnościową WHO w porównaniu z 13,8% pacjentów (22/159) otrzymujących placebo jako uzupełnienie terapii podstawowej. Pacjenci leczeni Winrevair® byli znacząco bardziej skłonni do przejścia do niższej klasy czynnościowej WHO w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, niezależnie od początkowej klasy czynnościowej. Poprawa klasy czynnościowej WHO utrzymuje się u pacjentów leczonych Winrevair®, co potwierdzają długoterminowe dane z badania SOTERIA (open-label rollover) oraz długoterminowe wyniki z badania PULSAR (open-label extension).	Hoeper 2023, Humbert 2023, Preston 2024
MCI	Znacząco więcej pacjentów otrzymujących Winrevair® spełniło kryteria odpowiedzi dla MCI, nowego, rygorystycznego punktu końcowego prognostycznego dla poprawy PAH, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo jako uzupełnienie terapii podstawowej.	MCI to rygorystyczny punkt końcowy, który wymaga jednoczesnych klinicznie istotnych popraw w zakresie 6MWD (test 6-minutowego marszu), FC (klasa czynnościowa WHO) oraz NT-proBNP (markera biochemicznego). MCI lepiej przewiduje rokowanie pacjentów z PAH niż pojedyncze punkty końcowe. 38,9% pacjentów (63/162) otrzymujących Winrevair® z terapią podstawową osiągnęło poprawę MCI w porównaniu do 10,1% pacjentów (16/159) otrzymujących placebo jako uzupełnienie terapii podstawowej. Poprawa MCI utrzymuje się u pacjentów leczonych Winrevair®, co potwierdzają dane z długoterminowego badania SOTERIA (open-label rollover study).	Hoeper 2023, Hoeper 2022, Chin 2018, McCollister 2016
PAH-SYMPACT	Winrevair® jest pierwszą i jedyną terapią PAH, która wykazała statystycznie istotne poprawy w zakresie Fizycznych Wpływów i Objawów Kardiopulmonalnych w skali PAH-SYMPACT u pacjentów już stosujących terapię podstawową.	PAH-SYMPACT to zwalidowana miara objawów i wpływu PAH na codzienne życie, opracowana zgodnie z wytycznymi FDA. Średnie wyniki w obszarach Fizycznych Wpływów i Objawów Kardiopulmonalnych skali PAH-SYMPACT osiągnęły statystycznie istotne i klinicznie znaczące wyniki u pacjentów leczonych Winrevair® w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo jako uzupełnienie terapii podstawowej.	Hoeper 2022, Chin 2022
NT-proBNP	Pacjenci otrzymujący Winrevair® wykazali statystycznie istotne zmniejszenie poziomu NT-proBNP w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo jako uzupełnienie terapii podstawowej, co wskazuje na poprawę funkcjonalnej wydolności serca.	- NT-proBNP jest wskaźnikiem funkcji serca o wartości prognostycznej dla ryzyka wystąpienia zdarzeń klinicznych. - Winrevair® powodował redukcję poziomu NT-proBNP o 230,2 pg/mL w 24. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej, podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo i terapię podstawową zaobserwowano wzrost o 58,6 pg/mL. - Poprawa poziomu NT-proBNP utrzymuje się u pacjentów leczonych Winrevair®, co potwierdzają długoterminowe dane z badania SOTERIA (long-term open label rollover study).	Hoeper 2023, Wronski 2020, Preston 2024

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Hemodynamika	Pacjenci otrzymujący Winrevair® wykazali poprawę parametrów hemodynamicznych (np. PVR i mPAP) oraz echokardiograficznych w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo na tle terapii podstawowej. Poprawa ta jest zgodna z lepszym rokowaniem i zmniejszeniem ciężkości choroby	Redukcja PVR (oporu naczyniowego płuc) koreluje ze zmniejszeniem ciężkości choroby. Winrevair® wykazał statystycznie istotną redukcję PVR o $-234,6 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ względem wartości wyjściowej w 24. tygodniu w porównaniu z placebo. Winrevair® wykazał statystycznie istotną poprawę normalizacji PVR w 24. tygodniu w porównaniu z placebo.	Hoeper 2023
--------------	--	---	-------------

8. Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 34) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 7. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 34 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno - kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest / posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

9. Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej oraz skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu (Winrevair®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, u których dotychczasowe terapie dwu- lub trójlekowe były nieskuteczne lub nietolerowane (klasa czynnościowa II-III wg Światowej Organizacji Zdrowia).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 35. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa II-III wg Światowej Organizacji Zdrowia), u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej było nieskuteczne lub źle tolerowane
Interwencja (I)	Winrevair® (sotatercept) jako terapia dodana do aktualnie stosowanego leczenia (terapia dwulekowa lub trójlekowa), dawkowanie zgodne z ChPL
Komparator (C)	Kontynuacja aktualnie stosowanego leczenia (terapia dwulekowa lub trójlekowa)
Efekty zdrowotne (O)	• Zmiana w teście 6-minutowego marszu • Zmiana w oporze płucnym naczyniowym • Zmiana w NT-proBNP • Wieloskładnikowa poprawa w zakresie: testu 6-minutowego marszu, NT-proBNP, klasy WHO FC (lub utrzymanie WHO FC II) • Poprawa w zakresie klasy WHO FC • Czas do śmierci lub pogorszenia stanu klinicznego • Utrzymanie lub osiągnięcie wyniku niskiego ryzyka przy użyciu kalkulatora Simplified French Risk Score • Poprawa w domenie skutków fizycznych, objawów krążeniowo-oddechowych oraz skutków poznawczych/emocjonalnych kwestionariusza PAH-SYMPACT®
Typy badań (S)	• badania pierwotne (RCT i jednoramienne), • badania wtórne.

10. Aneks

10.1 Proponowana treść programu lekowego

Tab. 36 Wersja programu lekowego PL B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, ustalona i załączona do zlecenia Ministra Zdrowia.

Sotatercept w terapii skojarzonej z dwoma lub trzema z poniższych substancji czynnych: a) bosentan albo macytentan, b) sildenafil albo riociguat, c) epoprostenol albo iloprost albo treprostinil albo seleksypag.	
Kryteria włączenia	1) rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego idiopatycznego, dziedzicznego, związanego z działaniem leków lub toksyn, chorobami tkanki łącznej, prostymi skorygowanymi wadami przebiegowymi serca; 2) liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia równa lub większa $50 \times 10^9 / l$; 3) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu lub trójlekowej; 4) II, III klasa czynnościowa pomimo dotychczasowego leczenia.
Kryteria wyłączenia	a) sotatercept a. nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w charakterystyce produktu leczniczego b. pacjenci ze stale utrzymującą się liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^9 / l$ pomimo podjętych działań mających na celu dostosowanie dawki zgodnie z ChPL. b) bosentan - określono w punkcie A I 1.2, c) macytentan - określono w punkcie A II 1.2.b) d) sildenafil - określono w punkcie A I 2.2, e) riociguat - określono w punkcie A II 3.2 f) iloprost - określono w punkcie A II.A 1.2 b, g) seleksypag - określono w punkcie A II 5.2 h) treprostinil - określono w punkcie A II.A 1.2 c, i) epoprostenol - określono w punkcie A II.A 2.2. W przypadku wystąpienia kryteriów wyłączenia z programu wynikających z działań ubocznych jednego lub dwóch leków (wyłącznie w przypadku skojarzenia trójlekowego) zastosowanych w programie, istnieje możliwość kontynuowania programu na podstawie decyzji lekarza przy użyciu pozostałych leków- za wyjątkiem monoterapii sotaterceptem.
Dawkowanie	Dawkowanie sotaterceptu w terapii skojarzonej z dwoma lub trzema innymi substancjami czynnymi. 9.1. Dawkowanie sotaterceptu powinno być zgodne z zapisem w ChPL. Lek podawany jest w postaci podskórnej co 3 tygodnie. Pierwsza dawka wynosi $0,3 \text{ mg / kg m.c.}$ a kolejne $0,7 \text{ mg / kg m.c.}$ o ile nie zaistnieją wskazania do redukcji lub pominięcia dawki zgodnie z ChPL. 9.2. Dawka bosentanu: zgodnie z ChPL. 9.3. Dawka macytentanu: zgodnie z ChPL. 9.4. Dawka sildenafilu: zgodnie z ChPL. 9.5. Dawka riociguatu: zgodnie z ChPL 9.6. Dawka iloprostu: zgodnie z ChPL. 9.7. Dawka seleksypagu: zgodnie z ChPL. 9.8. Dawka treprostinilu: zgodnie z ChPL. 9.9. Dawka epoprostenolu: zgodnie z ChPL.

Badania diagnostyczne Wykonywane w ramach Programu	I.Badania przy kwalifikacji 1.1 Badania nieinwazyjne: 1) ocena klasy czynnościowej 2) test 6-minutowego marszu - a) badanie nie dotyczy chorych w IV klasie czynnościowej z klinicznymi objawami zdekompensowanej niewydolności prawej komory b) w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania; 3) oznaczenie NT-proBNP lub BNP (w zależności od dostępności), 4) oznaczenie hemoglobiny oraz liczby płytek krwi- dla sotaterceptu; 5) badanie echokardiograficzne. 1.2Badania inwazyjne 1.2.1Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną: 1) ciśnienia zaklinowania; 2) naczyniowego oporu płucnego; 3) pojemności minutowej; 4) saturacji mieszanej krwi żyłnej i przeprowadzeniem ostrego testu wazoreaktywności w wybranych przypadkach określonych w kryteriach włączenia. Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8-12 tygodni przed włączeniem do programu. Kryterium czasu nie jest wymagane u pacjentów <18 r.ż. 1.2.2. W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie TNP. 1.2.3. Wymóg cewnikowania prawego serca przy kwalifikacji nie dotyczy: 1) pacjentów uprzednio leczonych lekami dostępnymi w ramach programów lekowych, u których TNP było potwierdzone cewnikowaniem prawego serca w przeszłości, 2) pacjentów z zespołem Eisenmengera, jeśli cewnikowanie prawego serca było wykonane u nich w przeszłości i potwierdziło rozpoznanie TNP. Monitorowanie leczenia Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym. Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest dostarczenie leków przez szpital do miejsca zamieszkania pacjenta lub wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 3-4 miesięcy terapii (w zależności od indywidualnego dawkowania oraz wielkości opakowań poszczególnych leków). Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 2 razy w ciągu każdych kolejnych
--	--

	12 miesięcy z wyjątkiem sytuacji nadzwyczajnych, w tym zjawisk epidemicznych kiedy dopuszcza się osobiste stawiennictwo w ośrodku prowadzącym terapię nie rzadziej niż 1 raz w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy. 2.1 Badania nieinwazyjne 1) ocena klasy czynnościowej; 2) test 6-minutowego marszu (z wyjątkiem pacjentów w IV klasie czynnościowej); w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania); 3) oznaczenie NT-proBNP lub BNP (w zależności od dostępności); 4) oznaczenie hemoglobiny oraz liczby płytek krwi- dla sotaterceptu; 5) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych); - wykonuje się co 3 - 6 miesięcy (za wyjątkiem pierwszych 5 podań sotaterceptu lub dłużej, jeśli wartości są niestabilne, przed którymi należy każdorazowo oznaczyć hemoglobinę oraz liczbę płytek krwi) lub w terminie wcześniejszym w zależności od wskazań klinicznych, w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub pogorszenia stanu pacjenta. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych. 2.2 Badania inwazyjne Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się: 1) przed włączeniem terapii II rzutu, z tym że w przypadku ciężkiego stanu pacjenta (IV klasa czynnościowa) można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej; 2) jeżeli: a) panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub b) obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne; 3) co 12 - 36 miesięcy dla oceny dynamiki choroby. W każdym przypadku lekarz prowadzący może zdecydować o odłożeniu lub zrezygnowaniu z cewnikowania prawego serca, biorąc pod uwagę całość przebiegu choroby, realne możliwości modyfikacji leczenia w oparciu o wyniki cewnikowania, a także oceniane indywidualnie ryzyko powikłań z nim związanych. Wykonanie cewnikowania prawego serca nie jest wymagane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat oraz u pacjentów z zespołem Eisenmengera ani w celu monitorowania ani w celu zmiany sposobu leczenia. Skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami. Zmiana terapii w obrębie leczenia początkowego oraz zmiana terapii w ramach leczenia II rzutu nie wymaga cewnikowania prawego serca. W przypadku nietolerancji leczenia II rzutu możliwy jest powrót do terapii początkowej bez dodatkowej kwalifikacji pacjenta. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
--	---

	3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	---

10.2 Klasa zaleceń, Poziom wiarygodności badań

Tab. 37 Klasa zaleceń i poziom wiarygodności badań.

Klasa zaleceń	
Klasa I	Jest zalecane lub jest wskazane
Klasa II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne
Klasa IIA	Należy rozważyć
Klasa IIB	Można rozważyć
Klasa III	Nie zaleca się
Poziom wiarygodności badań	
Poziom A	Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

Spis rycin

Ryc. 1 Schemat rozpoznania PAH [Humbert 2022]	16
Ryc. 2 Algorytm diagnostyczny pacjenta [ESC/ERS 2022, MP 2022]	17
Ryc. 3 Objawy u pacjentów z nadciśnieniem płucnym [ESC/ERS 2022]	23
Ryc. 4 Mediana przeżycia od momentu postawienia diagnozy pacjentów z PAH [Boucly 2021]	25
Ryc. 5 Wiek w momencie zgonu pacjentów z PAH - stan na 31.08.2023 [BNP-PL 2023]	36
Ryc. 6 Algorytm terapeutyczny oparty na dowodach, opracowany dla chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym idiopatycznym, dziedzicznym, związanym z działaniem leków lub chorobą układową tkanki łącznej [ESC/ERS 2022]	40
Ryc. 7 Algorytm leczenia [WSPH 2024]	43
Ryc. 8 Proponowany algorytm leczenia pacjentów z PAH w USA [Sahay 2024].	47
Ryc. 9 Ścieżki leczenia PAH [ESC/ERS 2022]	54
Ryc. 10 Leczenie swoiste nowo rozpoznanych pacjentów [BNP-PL 2023]	59
Ryc. 11 Wpływ PAH na codzienne życie pacjentów (n=326) [EPHA 2012]	60
Ryc. 12 Odsetek pacjentów zgłaszających, że emocje związane z PAH występują u nich „często” lub „bardzo często” [PAH Europe 2012]	63
Ryc. 13 Roczny koszt [w funtach] hospitalizacji pacjentów związany z PAH i niezwiązany z PAH w Anglii [Exposto 2021]	64
Ryc. 14 Odsetek pacjentów leczonych potrójną terapią złożoną na przestrzeni lat 2019-2023 [BNP-PL 2023]	99

Spis tabel

Tab. 1 Hemodynamiczne definicje nadciśnienia płucnego [ESC/ERS 2022]	12
Tab. 2 Klasyfikacja nadciśnienia płucnego [MP 2023, ESC 2022]	13
Tab. 3 Parametry hemodynamiczne z PAH [ESC/ERS 2022]	18
Tab. 4 Proponowane badania i schemat wizyt u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym [ESC/ERS 2022]	19
Tab. 5 Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym WHO-FC* [ESC/ERS 2022]	25
Tab. 6 Skala oceny ryzyka w PAH (model 3 -stopniowy, stosowany w momencie diagnozy PAH) [ESC/ERS 2022]	27
Tab. 7 Skala oceny ryzyka w PAH (model 4 -stopniowy, stosowany w trakcie przebiegu choroby) [ESC/ERS 2022]	28
Tab. 8 Zapadalność na PAH w Europie i na świecie (źródło w tabeli)	29
Tab. 9 Liczba pacjentów z PAH [BNP-PL]	30
Tab. 10 Liczba pacjentów pod opieką ośrodków PAH [BNP-PL w latach 2018-2023] - pacjenci nowo zdiagnozowani [BNP-PL]	31
Tab. 11 Zapadalność PAH w poszczególnych województwach [BNP-PL 2023]	32
Tab. 12 Chorobowość na PAH w Europie w 2022 roku (źródło w tabeli)	33
Tab. 13 Demografia pacjentów z PAH w przeciągu lat [Hoeper 2014]	33
Tab. 14 Chorobowość PAH w Polsce [BNP-PL 2023]	35
Tab. 15 Zgony z powodu PAH w Polsce [BNP-PL 2023]	36
Tab. 16 Zgony pacjentów rozpoznanych w poszczególnych okresach [BNP-PL 2023]	36
Tab. 17 Podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących leczenia pacjentów z PAH [ESC/ERS 2022]	41
Tab. 18 Produkty refundowane w leczeniu PAH [Obwieszczenie MZ]	56
Tab. 19 Zdolność do wykonywania aktywności fizycznej, czynności związanych z życiem codziennym oraz problemy społeczne lub związane z relacjami (zgłaszane przez pacjentów) (n-351) [EPA 2012]	60
Tab. 20 Populacja pacjentów [BIA Sotatercept 2025]	65
Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego w leczeniu PAH u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II-III wg WHO [ChPL Winrevair®]	66
Tab. 22 Objętość wstrzyknięcia dla dawki wynoszącej 0,3 mg/kg mc. [ChPL Winrevair®] ..	67
Tab. 23 Objętość wstrzyknięcia dla dawki wynoszącej 0,7 mg/kg mc. [ChPL Winrevair®] ..	67
Tab. 24. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [kolejność podana chronologicznie]	71
Tab. 25 Działania niepożądane związane ze stosowaniem sotaterceptu [Chpl Winrevair®]	72
Tab. 26 Wnioskowany sposób finansowania [Wniosek refundacyjny]	74
Tab. 27 Wnioskowane wskazanie [Wniosek refundacyjny]	74
Tab. 28 Proponowana cena zbytu netto	75
Tab. 29. Rekomendacje refundacyjne dla sotaterceptu (Winrevair®)	78

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Tab. 30. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu na dzień 15.04.2025 r [Obwieszczenie MZ].....	83
Tab. 31. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego [AOTMiT]	87
Tab. 32 Wskaźnik zaprzestania leczenia PAH [Del Pozo 2019, Ibrahim 2022].....	100
Tab. 37 Klinicznie istotne punkty końcowe oceniane w badaniach nad sotaterceptem. ...	103
Tab. 38 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016	106
Tab. 39. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	107
Tab. 40 Wersja programu lekowego PL B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, ustalona i załączona do zlecenia Ministra Zdrowia.	108
Tab. 41 Klasa zaleceń i poziom wiarygodności badań.....	111

Piśmiennictwo

- ACC 2024 <https://www.acc.org/> [dostęp 06.11.2024]
- AHA 2024 <https://www.heart.org/> [dostęp 25.10.2024]
- AKL Sotatercept 2025 [redacted] Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - Analiza Kliniczna 2025
- ALA 2024 <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/pulmonary-arterial-hypertension/symptoms-diagnosis> [dostęp 24.10.2024]
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Archiwum MZ 2010 <https://archiwum.mz.gov.pl/leczenie/choroby-rzadkie/> [dostęp 06.12.2024]
- Arvanitaki 2019 Arvanitaki A, Boutsikou M, Anthi A, et al. Epidemiology and initial management of pulmonary arterial hypertension: real-world data from the Hellenic pulmOnary hyPertension rEgistry (HOPE). *Pulm Circ.* Jul-Sep 2019;9(3):2045894019877157. doi:10.1177/2045894019877157
- Atkinson 2002 <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/01.CIR.0000012754.72951.3D> [dostęp 17.12.2024]
- AWMSG 2024 <http://www.awmsg.org/> [dostęp 02.11.2024]
- Bartolome 2017 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9488526/> [dostęp 02.01.2015]
- Benza 2010 Benza, R. L., et al. (2010). "Predicting Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension." *Chest*, 137(1), 176-183. DOI: 10.1378/chest.09-0471.
- BIA Sotatercept 2025 [redacted], Leczenie PAH, Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - Analiza wpływu na budżet 2025
- Bissier 2020 Bissier M, Pradhan N, Hadri L. Current and emerging therapeutic approaches to pulmonary hypertension. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2020;21(2):163.
- BNP-PL 2023 Epidemiologia PAH w Bazie BNP-PL Ogólnopolska konferencja naukowa sekcji krążenia płucnego PTK, 2023 <https://skp.ptkardio.pl/baza-bnp-pl/> [dostęp 03.01.2025]
- Boucly 2021 Boucly A, Savale L, Jaïs X, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 1 2021;204(7):842-854. doi:10.1164/rccm.202009-3698OC
- Bouee 2023 Bouee S, Laurendeau C, Detournay B, et al. Costs of acute heart failure in France. presented at: ISPOR 16th Annual European Congress; 2013; Dublin, Ireland. Accessed June 7th 2023.
- Burger 2014 Burger CD, Long PK, Shah MR, et al. Characterization of first-time hospitalizations in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension in the REVEAL registry. *Chest*. Nov 2014;146(5):1263-1273. doi:10.1378/chest.14-0193
- Bylica 2020 Bylica J, Waligóra M, Owsianka I, et al. Time from symptom onset to final diagnosis of pulmonary arterial hypertension in Polish patients, *Kardiologia Polska* 2020
- CADTH 2024 CADTH Reimbursement Recommendation In combination with standard pulmonary arterial hypertension (PAH) therapy, for the treatment of adults with

- World Health Organization [WHO] Group 1 PAH and Functional Class (FC) II or III
<http://www.cadth.ca> [dostęp 02.11.2024]
- Cahill 2012** Cahill E, Costello CM, Rowan SC, et al. Gremlin plays a key role in the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Circulation*. Feb 21 2012;125(7):920-30. doi:10.1161/circulationaha.111.038125
- Chazova 2020** Chazova IY, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Clinical and Instrumental Characteristics of Newly Diagnosed Patients with Various Forms of Pulmonary Hypertension according to the Russian National Registry. *Biomed Res Int*. 2020;2020:6836973. doi:10.1155/2020/6836973
- Chen 2022** Chen Y, Luo J, Chen J, et al. The Transition From Ambrisentan to Macytentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: A Real-world Prospective Study. Article. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Jan 12. 2022-04-29. 2022;12doi:<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.811700>
- CHEST 2024** <https://www.chestnet.org/guidelines-and-topic-collections> [dostęp 25.10.2024]
- Chin 2018** Chin KM, Gombert-Maitland M, Channick RN, et al. Psychometric Validation of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT) Questionnaire: Results of the SYMPHONY Trial. *Chest*. Oct 2018;154(4):848-861. doi:10.1016/j.chest.2018.04.027
- Chin 2024** <https://publications.ersnet.org/content/erj/early/2024/08/01/13993003.01325-2024.full.pdf> [dostęp 16.12.2024]
- ChPL Ambri-sentan** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ambrisentan-viatrix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 03.01.2025]
- ChPL Bosentan** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/stayveer-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 03.01.2025]
- ChPL Iloprost** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ventavis-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 03.01.2025]
- ChPL Maciten-tan** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opsumit-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 03.01.2025]
- ChPL Seleksy-pag** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uptravi-epar-product-information_en.pdf [dostęp 03.01.2025]
- ChPL Sildenafil** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/revatio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 03.01.2025]
- ChPL Taladafil** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tadalafil-mylan-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 03.01.2025]
- ChPL Trepro-stynil** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trepulmix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 03.01.2025]
- ChPL Veletri®** <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc60524/veletri-ulotka.pdf> [dostęp 12.02.2025]
- ChPL Win-revair®** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/Winrevair®-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 14.11.2024]
- Correale 2018** Correale M, Ferraretti A, Monaco I, Grazioli D, Di Biase M, Brunetti ND. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag*. 2018;14:253-264. doi:10.2147/vhrm.S133921
- Del Pozo 2019** Real-life experience of inhaled iloprost for patients with pulmonary arterial hypertension: Insights from the Spanish REHAP registry - *International Journal of Cardiology* [dostęp 07.01.2025]
- Demir 2015** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5337064/pdf/AJC-15-249.pdf> [dostęp 17.12.2024]
- Department of Health and Aged Care** <http://www.health.gov.au> [dostęp 02.11.2024]

- Dhoble 2022** Dhoble S, Patravale V, Weaver E, Lamprou DA, Patravale T. Comprehensive review on novel targets and emerging therapeutic modalities for pulmonary arterial Hypertension. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022/06/10/2022;621:121792. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121792>
- Drugs 2024** <https://www.drugs.com/history/Winrevair®.html> [dostęp 04.12.2024]
- Dubroff 2020** Dubroff J, Melendres L, Lin Y, Beene DR, Ketali L. High geographic prevalence of pulmonary artery hypertension: associations with ethnicity, drug use, and altitude. *Pulm Circ*. Jan-Mar 2020;10(1)doi:10.1177/2045894019894534
- ELF 2024** <https://europeanlung.org/pl/information-hub/lung-conditions/tetnicze-nadci-snienie-plucne/> [dostęp 22.10.2024]
- EMA 2021** https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/20/2369-public-summary-opinion-orphan-designation-sotatercept-treatment-pulmonary-arterial-hypertension_en.pdf [dostęp 05.12.2024]
- EMA 2023** <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines#outcome-of-eligibility-requests-section> [dostęp 05.12.2024]
- EMA Orphan 2023** <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> [dostęp 05.12.2024]
- EMA Prime 2023** https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme_en.pdf [dostęp 05.12.2024]
- Ema Sotatercept 2024** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Winrevair®> [dostęp 04.12.2024]
- Emmons-Bell 2022** Emmons-Bell S, Johnson C, Boon-Dooley A, et al. Prevalence, incidence, and survival of pulmonary arterial hypertension: A systematic review for the global burden of disease 2020 study
- EPHA 2012** European Pulmonary Hypertension Association. The impact of pulmonary arterial hypertension (PAH) on the lives of patients and carers: results from an international survey. 2012. Accessed April 14th 2023. https://www.phaeurope.org/wp-content/uploads/PAH_Survey_FINAL.pdf
- ERS 2022** <https://channel.ersnet.org/channel-25-guidelines?textSearch=esc/ers> [dostęp 25.10.2024]
- ESC 2022** Rozpoznawanie i leczenie nadciśnienia płucnego - wytyczne ESC z 2022 r. w pigułce
- ESC 2024** European Society of Cardiology <https://www.escardio.org/> [dostęp 25.10.2024]
- ESC/ERS 2022** Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *European Respiratory Journal* 2022, Humbert 2022
- ESC/ERS 2015** Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *European Respiratory Journal*, 2015
- Escribano Subias 2012** Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. Sep 2012;40(3):596-603. doi:10.1183/09031936.00101211
- Exposto 2021** Exposto F, Hermans R, Nordgren Å, et al. Burden of pulmonary arterial hypertension in England: retrospective HES database analysis. *Thorax*. Jan-Dec 2021;75(12):1153-1160. doi:10.1177/1753466621995040
- FDA 2024** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761363s000lbl.pdf [dostęp 03.01.2025]
- FDA Break-through 2023** <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy/accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy> [dostęp 05.12.2024]

FDA Orphan 2023	https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions/designating-orphanproduct-drugs-and-biological-products [dostęp 05.12.2024]
Gale 2021	https://www.ajmc.com/view/the-evolving-treatment-landscape-of-pulmonary-arterial-hypertension [dostęp 04.12.2024]
GBA 2024	https://www.g-ba.de/ [dostęp 02.11.2024]
Gilbane 2015	Gilbane AJ, Derrett-Smith E, Trinder SL, et al. Impaired bone morphogenetic protein receptor II signaling in a transforming growth factor- β -dependent mouse model of pulmonary hypertension and in systemic sclerosis. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . Mar 15 2015;191(6):665-77. doi:10.1164/rccm.201408-14640
Guignabert 2021	https://publications.ersnet.org/content/erj/57/2/2002341 [dostęp 17.12.2024]
Guignabert 2023	Guignabert C, Savale L, Boucly A, et al. Serum and Pulmonary Expression Profiles of the Activin Signaling System in Pulmonary Arterial Hypertension. <i>Circulation</i> . Apr 25 2023;doi:10.1161/circulationaha.122.061501
HAS 2024	Décision n° 2024.0100/DC/SEM du 11 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité SOTATERCEPT (sotatercept) http://www.has-sante.fr/ [dostęp 02.11.2024]
Helgeson 2020	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7349780/ [dostęp 02.01.2015]
Helse Bibliotek 2024	https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket [dostęp 02.11.2024]
Hoeper 2014	Hoeper M, Gibbs J The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care, <i>Pulmonary Arterial Hypertension</i> 2016
Hoeper 2016	Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. <i>Int J Cardiol</i> . Jan 15 2016;203:612-3. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.001
Hoeper 2022	https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2213558 [dostęp 17.12.2024]
Hoeper 2023	https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2213558 [dostęp 10.12.2024]
Hoeper 2023	https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2213558?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed [dostęp 04.12.2024]
Humbert 2006	Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . May 1 2006;173(9):1023-30. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC
Humbert 2021	https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2024277?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed [dostęp 04.12.2024]
Humbert 2021	Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2021;384(13):1204-1215
Humbert 2022	Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS).
Humbert 2023	Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension. <i>European Respiratory Journal</i> . 2023;61(1)

- Humbert 2023a** Humbert M. Viewpoint: activin signalling inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. Nov 2023;62(5)doi:10.1183/13993003.01726-2023
- Ibrahim 2022** https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A5637
- IQWIG 2024** <https://www.iqwig.de/> [dostęp 02.11.2024]
- ISHLT 2024** <https://www.isHLT.org/education-and-publications/standards-guidelines> [dostęp 25.10.2024]
- Ivarsson 2021** Ivarsson B, Johansson A, Kjellström B. The Odyssey from Symptom to Diagnosis of Pulmonary Hypertension from the Patients and Spouses Perspective. *J Prim Care Community Health*. Jan-Dec 2021;12doi:10.1177/21501327211029241
- Jansa 2014** Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med*. Mar 15 2014;14:45. doi:10.1186/1471-2466-14-45
- Khirfan 2018** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377954/> [dostęp 02.01.2025]
- Kingman 2017** <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5841898/> [dostęp 07.01.2025]
- Kopeć 2020** Kopeć G, Kurzyna M, Mroczek E, et al. Characterization of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL). *J Clin Med*. Jan 8 2020;9(1)doi:10.3390/jcm9010173
- Kopeć 2024** Kopeć G, Skride A, Ereminiene E, et al. Emerging therapies and new directions in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Kardiol Pol* 2025;83(1):18-26. doi: 10.33963/v.phj.104053
- Kurzyna 2016** <https://www.phapolska.org/wp-content/uploads/2018/10/T%C4%99tnicze-nadci%C5%9Bnienie-p%C5%82ucne-r%C3%B3%C5%BCne-aspekty-%C5%BCycia-pacjent%C3%B3w-i-ich-opiekun%C3%B3w.pdf> [dostęp 02.01.2025]
- Lancet 2020** [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30925-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30925-9/fulltext) [dostęp 4.12.2024]
- Lazaro 2021** Lazaro Salvador M, Quezada Loaiza CA, Rodríguez Padial L, et al. Portopulmonary hypertension: prognosis and management in the current treatment era - results from the REHAP registry. *Intern Med J*. Mar 2021;51(3):355-365. doi:10.1111/imj.14751
- Levine 2021** <https://www.ajmc.com/view/pulmonary-arterial-hypertension-updates-in-epidemiology-and-evaluation-of-patients> [dostęp 23.10.2024]
- Lombardi 2018** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30261985/>
- Maron 2021** Maron BA, Abman SH, Elliott CG, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis, Treatment, and Novel Advances. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 15 2021;203(12):1472-1487. doi:10.1164/rccm.202012-4317SO
- Maron 2023** Maron BA, Galiè N. Diagnosis, Treatment, and Clinical Management of Pulmonary Arterial Hypertension in the Contemporary Era: A Review. *JAMA Cardiol*. Dec 1 2016;1(9):1056-1065. doi:10.1001/jamacardio.2016.4471
- Mathai 2012** <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201203-0480OC> [dostęp 17.12.2024]
- Matura 2016** Matura LA, McDonough A, Carroll DL. Symptom Prevalence, Symptom Severity, and Health-Related Quality of Life Among Young, Middle, and Older Adults With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Hosp Palliat Care*. Apr 2016;33(3):214-21. doi:10.1177/1049909114554079
- McCollister 2016** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27301413> [dostęp 17.12.2024]
- McLaughlin 2015** cLaughlin, V. V., et al. (2015). "Pulmonary Arterial Hypertension: A Patient-Centered Approach." *Journal of the American College of Cardiology*, 65(1), 27-30. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.042.

McLaughlin 2024	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10796519/pdf/12325_2023_Article_2684.pdf [dostęp 09.05.2025]
McLaughlin Morell 2019	Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. <i>Eur Respir J.</i> Jan 2019;53(1)doi:10.1183/13993003.01899-2018
Morrisroe 2018	Morrisroe K, Stevens W, Huq M, et al. Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. <i>Arthritis Res Ther.</i> Jun 2 2017;19(1):122. doi:10.1186/s13075-017-1341-x
Moutchia 2023	https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.202208-1547OC [dostęp 17.12.2024]
MP 2022	https://www.mp.pl/nadcisnienieplucne/tetnicze/326823,klasyfikacja-i-diagnozyka-nadcisnienia-plucnego [dostęp 22.10.2024]
MP 2023	https://www.mp.pl/nadcisnienieplucne/tetnicze/326823,klasyfikacja-i-diagnozyka-nadcisnienia-plucnego [dostęp 22.10.2024]
Mueller-Mottet 2015	Mueller-Mottet S, Stricker H, Domenighetti G, et al. Long-term data from the Swiss pulmonary hypertension registry. <i>Respiration.</i> 2015;89(2):127-40. doi:10.1159/000370125
Mularek-Kubzdela 2022	https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/93332 [dostęp 02.01.2025]
NCPE 2024	https://www.ncpe.ie/sotatercept-winrevair-hta-id-24041/ [dostęp 10.04.2025]
NICE 2024	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11103 [dostęp 10.04.2025]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r
Ollendorf 2017	Ollendorf D. Assessing the effectiveness and value of drugs for rare conditions. Institute for Clinical and Economic Review. 2017
Opinia RP 240/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-15149 202/BRB/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Orriols 2017	Orriols M, Gomez-Puerto MC, Ten Dijke P. BMP type II receptor as a therapeutic target in pulmonary arterial hypertension. <i>Cell Mol Life Sci.</i> Aug 2017;74(16):2979-2995. doi:10.1007/s00018-017-2510-4
PAH Europe 2012	https://www.phaeurope.org/wp-content/uploads/PAH_Survey_FINAL.pdf [dostęp 07.01.2025]
PAH Initiative 2024	https://www.pahinitiative.com/hcp/risk-assessment/calculators [dostępny 02.01.2025]
PBS 2024	http://www.pbs.gov.au [dostęp 02.11.2024]
Peacock 2007	https://publications.ersnet.org/content/erj/30/1/104 [dostęp 13.12.2024]
PHA 2024	https://PHAssociation.org/types-pulmonary-hypertension-groups/ [dostęp 22.10.2024]

PHA 2024	https://PHAssociation.org/ [dostęp 25.10.2024]
PHARMAC 2024	http://www.PHarmac.health.nz [dostęp 02.11.2024]
Pizzicatto 2022	Pizzicato LN, Nadipelli VR, Governor S, et al. Real-world treatment patterns, healthcare resource utilization, and cost among adults with pulmonary arterial hypertension in the United States. <i>Pulm Circ.</i> Apr 2022;12(2):e12090. doi:10.1002/pul2.12090
Pozo 2018	https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(18)33653-2/fulltext
Preston 2024	Preston I, SOTERIA: a long-term follow-up study of sotatercept for pulmonary arterial hypertension, study slides
Preston 2025	Preston I. R., Badesch D., Ghofrani H. A., Gibbs J. S. R. i in., A Long-Term Follow-Up Study of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Interim Results of SOTERIA, <i>Eur Respir J</i> , 2025
Prins 2016	Matura LA, McDonough A, Carroll DL. Symptom Prevalence, Symptom Severity, and Health-Related Quality of Life Among Young, Middle, and Older Adults With Pulmonary Arterial Hypertension. <i>Am J Hosp Palliat Care.</i> Apr 2016;33(3):214-21. doi:10.1177/1049909114554079
Provencher 2006	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16387943/ [dostęp 02.01.2025]
PTK 2023	https://ptkardio.pl/wytyczne [dostęp 25.10.2024]
Pugh 2012	Pugh ME, Buchowski MS, Robbins IM, Newman JH, Hemnes AR. Physical activity limitation as measured by accelerometry in pulmonary arterial hypertension. <i>Chest.</i> Dec 2012;142(6):1391-1398. doi:10.1378/chest.12-0150
Pulmonary Hypertension 2024	https://pulmonaryhypertensionnews.com/news/european-commission-approves-Winrevair®-treat-pah-adults/ [dostęp 04.12.2024]
Reinero 2021	Reinero M, Beghetti M, Tozzi P, Segesser LKV, Samaja M, Milano G. Nitric Oxide-cGMP Pathway Modulation in an Experimental Model of Hypoxic Pulmonary Hypertension. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther.</i> Nov 2021;26(6):665-676. doi:10.1177/10742484211014162
Rekomendacja 23/2014	Rekomendacja nr 23/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Opsumit (macytentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”.
Rekomendacja 57/2017	Rekomendacja nr 57/2017 z dnia 20 września 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 0,5 mg; 1 fiol. po 0,5 m; Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 1,5 mg; 1 fiol. po 1,5 m w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”
Rekomendacja nr 13/2020	Rekomendacja nr 13/2020 z dnia 4 lutego 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Uptravi (seleksypag) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”
Rekomendacja nr 217/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-15149-202/BRB/13, w

	zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Rekomendacja nr 251/2014	Rekomendacja nr 251/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Veletri, epoprostenol, 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (IDC-10 I27, I27.0)”
Rekomendacja nr 252/2014	Rekomendacja nr 252/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Veletri, epoprostenol, 1,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (IDC-10 I27, I27.0)”
Rekomendacja nr 52/2012	Rekomendacja nr 52/2012 z dnia 3 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 10 mg, tabl. pow. 30 tabl., kod EAN 5909990643189 w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0)
Rekomendacja nr 53/2012	Rekomendacja nr 53/2012 z dnia 3 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 5 mg, tabl. pow. 30 tabl., kod EAN 5909990643165 w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0)”
Rekomendacja nr 6/2018	Rekomendacja nr 6/2018 z dnia 12 stycznia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Adempas (riociguat), tabletki powlekane, 0,5 mg, 42 tabl., Adempas (riociguat), tabletki powlekane, 1 mg, 42 tabl., Adempas (riociguat), tabletki powlekane, 1,5 mg, 42 tabl., Adempas (riociguat), tabletki powlekane, 2 mg, 42 tabl., Adempas (riociguat), tabletki powlekane, 2,5 mg, 42 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riociguatem w monoterapii i riociguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”
Remedium 2024	https://remedium.md/icd10/choroby-ukladu-krazenia/inne-zespoły-sercowo-płucne [dostęp 22.10.2024]
Rol 2018	Rol N, Kurakula KB, Happé C, Bogaard HJ, Goumans MJ. TGF-β and BMPR2 Signaling in PAH: Two Black Sheep in One Family. Int J Mol Sci. Aug 31 2018;19(9)doi:10.3390/ijms19092585
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 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.
Ruan 2010	Ruan CH, Dixon RA, Willerson JT, Ruan KH. Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension. Tex Heart Inst J. 2010;37(4):391-9.
Ruopp 2022	Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. Jama. Apr 12 2022;327(14):1379-1391. doi:10.1001/jama.2022.4402
Ryanto 2021	Ryanto GRT, Ikeda K, Miyagawa K, et al. An endothelial activin A-bone morphogenetic protein receptor type 2 link is overdriven in pulmonary hypertension. Nat Commun. Mar 19 2021;12(1):1720. doi:10.1038/s41467-021-21961-3
Ryanto 2021	Ryanto GRT, Ikeda K, Miyagawa K, et al. An endothelial activin A-bone morphogenetic protein receptor type 2 link is overdriven in pulmonary hypertension. Nat Commun. Mar 19 2021;12(1):1720. doi:10.1038/s41467-021-21961-3
Sahay 2024	Sahay S, Chakinala M, Kim N, et al. Contemporary Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A US Perspective

SBU 2024	http://www.sbu.se/en/ [dostęp 02.11.2024]
Schmitt 2021	Schmitt W, Rühls H, Burghaus R, et al. NT-proBNP Qualifies as a Surrogate for Clinical End Points in Heart Failure. Clin Pharmacol Ther. Aug 2021;110(2):498-507. doi:10.1002/cpt.2222
Skrīde 2018	Skrīde A, Sablinskis K, Lejnieks A, Rudzītis A, Lang I. Characteristics and survival data from Latvian pulmonary hypertension registry: comparison of prospective pulmonary hypertension registries in Europe. Pulmonary Circulation. 2018;8(3)doi:10.1177/2045894018780521
SMC 2024	http://www.scottishmedicines.org.uk [dostęp 02.11.2024]
SPAHR 2020	SPAHR) SPR. Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry Annual Report 2020. Accessed April 17, 2023.
Stanowisko RP 271/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 271/2014 z dnia 15 września 2014 r. W sprawie oceny leku Revatio (sildenafil citras) (EAN: 5909990423040) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10:I27, I27.0)”
Stanowisko RP 272/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 272/2014 z dnia 15 września 2014 r. W sprawie oceny leku Revatio (sildenafil citras) (EAN: 5909990967780) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10:I27, I27.0)”
Stanowisko RP 32/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Opsumit (macytentan), EAN 7640111931133, w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”
Stanowisko RP 94/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Veletri (epoprostenol) kod EAN: 5909991089085, w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”
Stanowisko RP 96/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2017 z dnia 18 września 2017 roku w sprawie oceny leku Veletri (epoprostenol) kod EAN: 590999108909, w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”
Stanowisko RP nr 13/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2020 z dnia 3 lutego 2020 roku w sprawie oceny leku Uptravi (seleksypag) w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”
Stanowisko RP nr 353/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 353/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Veletri (epoprostenol) (EAN: 5909991089085) stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I27.0)”
Stanowisko RP nr 354/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 354/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Veletri (epoprostenol) (EAN: 5909991089092) stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I27.0)”
Stanowisko RP nr 6/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Adempas (riociguat) w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riociguatem w monoterapii i riociguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”
Stanowisko RP nr 62/2012	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie oceny leku Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (program lekowy).

- Stanowisko RP nr 63/2012** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie oceny leku Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (program lekowy).
- Swisher 2023** Swisher JW, Weaver E. The Evolving Management and Treatment Options for Patients with Pulmonary Hypertension: Current Evidence and Challenges. *Vasc Health Risk Manag.* 2023;19:103-126. doi:10.2147/vhrm.S321025
- Szczeklik 2015** <https://www.mp.pl/nadciśnienieplucne/cteph/135892,rozpoznawanie-i-leczenie-nadciśnienia-plucnego-podsumowanie-wytycznych-esc-i-ers-2015> [dostęp 03.01.2015]
- Szczeklik 2024** <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.21>.
- Taichman 2005** Taichman DB, Shin J, Hud L, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* Aug 10 2005;6(1):92. doi:10.1186/1465-9921-6-92
- Termedia 2023** <https://www.termedia.pl/pulmonologia/ERS-2023-Sotatercept-zrewolucjonizuje-leczenie-nadciśnienia-plucnego-,53071.html> [dostęp 05.11.2024]
- Tremblay 2022** <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058635>
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw
- Vachiery 2012** Vachiery JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* Dec 1 2012;21(126):313-20. doi:10.1183/09059180.00005412
- Vijarnsorn 2018** Vijarnsorn C, Durongpisitkul K, Chungsomprasong P, et al. Contemporary survival of patients with pulmonary arterial hypertension and congenital systemic to pulmonary shunts. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195092. doi:10.1371/journal.pone.0195092
- White 2023** White RJ, Klok R, Harley J, Small M, Vizza CD, Lautsch D. Journey from symptoms to diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension: results from a cross-sectional survey of real-world patients in Latin America. presented at: CHEST Annual Meeting; 8-11 October 2023; Honolulu, Hawaii. Accessed 3rd November 2023.
- White 2024** White R, Klok R, Harley J, Small M, Vizza C, Lautsch D. Journey From Symptoms To Diagnosis In Pulmonary Arterial Hypertension: Results From A Cross-sectional Survey Of Real-world Patients In Latin America. 2024:
- WHO 2024** <https://www.who.int/publications/who-guidelines> [dostęp 25.10.2024]
- Wronski 2020** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705220/> [dostęp 17.12.2024]
- WSPH 2024** Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension, 7TH World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2024
- Yung 2020** Yung LM, Yang P, Joshi S, et al. ACTRIIA-Fc rebalances activin/GDF versus BMP signaling in pulmonary hypertension. *Sci Transl Med.* May 13 2020;12(543)doi:10.1126/scitranslmed.aaz5660
- Zeniker 2018** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368137/> [dostęp 02.01.2025]
- Zoorginstituut Nederland 2024** <http://www.zoorginstituutnederland.nl/> [dostęp 02.11.2024]