



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zmian w treści
programu lekowego B.31: „Leczenie tętniczego
nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)”**

Opracowanie nr: OTAD.422.3.6.2025

Data ukończenia: 18 lutego 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag International NV, Bayer AG, Ferrer Internacional, S.A., . Amomed Pharma GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: rzeczywiste ceny.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag International NV, Bayer AG, Ferrer Internacional, S.A., . Amomed Pharma GmbH.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen-Cilag International NV, Bayer AG, Ferrer Internacional, S.A., . Amomed Pharma GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: rzeczywiste ceny.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag International NV, Bayer AG, Ferrer Internacional, S.A., . Amomed Pharma GmbH.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Wykaz skrótów

6MWD	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walking distance</i>)
AAC	<i>American College of Cardiology</i>
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	<i>American Heart Association</i>
AHRQ	<i>Agency for Health Research and Quality</i>
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
b.d.	brak danych
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>brain natriuretic peptide</i>)
BOS	bosentan
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>credible interval</i>)
CPET	sercowo-płucny test wysiłkowy (spiroergometria)
CTD	choroba tkanki łącznej
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>)
CYP2C9	inhibitor flukonazolu
CYP3A4	inhibitor (ketokonazol, ritonawir)
EAN	Europejski kod towarowy (ang. <i>european article number</i>)
ECMO	resuscytacja krążeniowo-oddechowa (ang. <i>extracorporeal membrane oxygenation</i>)
ECS	<i>European Society of Cardiology</i>
EKG	elektrokardiogram
EPO	epoprostenol
ERA	antagonista receptora endoteliny
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ETA	Endotelina A
ETB	Endotelina B
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GGN	górna granica normy
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową
HIV	ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
i.v.	podanie dożylnie
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ILO	iloprost
iNO	tlenek azotu
KCE	<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>

KK	Konsultant Krajowy
KW	Konsultant Wojewódzki
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
mPAP	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary arterial pressure)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAION	niedokrwienność neuropatii nerwu wzrokowego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNTB	<i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NT-pro-BNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
NZGG	<i>New Zealand Guidelines Group</i>
OW	Oddział Wojewódzki
p	istotność statystyczna
PDE-5/PDE-5i	fosfodiesteraza typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase type 5 inhibitor</i>)
PL	program lekowy
PLC	placebo
PoPH	tętnicze nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym (ang. <i>portopulmonary hypertension</i>)
PPHN	przetrwałe nadciśnienie płucne
PPHN	przetrwałe nadciśnienie płucne
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PVR	naczyniowy opór płucny (ang. <i>pulmonary vascular resistance</i>)
RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RHC	cewnikowanie prawego serca (ang. <i>right heart catheterization</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RV	prawa komora (ang. <i>right ventricle/ventricular</i>)
s.c.	podskórnie
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe
sGC	rozpuszczalna cyklaza guanylowa (ang. <i>soluble guanylate cyclase</i>)
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SIL	sildenafil
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	Rejestr System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SVR	systemowy opór naczyniowy (ang. <i>systemic vascular resistance</i>)
TAD	tadalafil

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	6
2. Ocena proponowanych zmian w programie lekowym B.31	7
3. Opinie ekspertów klinicznych	27
4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	29
4.1. Dane wejściowe i założenia analizy BIA	29
4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	32
4.3. Podsumowanie	35
5. Źródła	36

1. Przedmiot i historia zlecenia

Minister Zdrowia pismem nr: PLR2.4500.1.3.2025.KKL z dnia 4 listopada 2025 r., na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461 z późn. zm.), zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących kompleksowych zmian treści programu lekowego B.31: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0).

Na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), Minister Zdrowia zwraca się z prośbą o przekazanie opinii Prezesa Agencji w zakresie proponowanych zmian programu lekowego w oparciu o przygotowane materiały HTA.

W ramach programu B.31 leczona jest populacja dorosła oraz pediatryczna. Najważniejsze proponowane zmiany obejmują:

- w części dotyczącej osób dorosłych ≥ 18 r.ż.:
 - stosowanie od początku leczenia terapii dwulekowej: ERA (Bosentan) + inhibitory PDE5 (Sildenafil);
 - poszerzenia zakresu wskazań dla substancji czynnych riociguat i macytentan w terapii skojarzonej;
 - uwzględnianie profilu ryzyka chorego z TNP przy podejmowaniu decyzji o terapii początkowej lub jej eskalacji;
- w części dotyczącej dzieci (< 18 lat):
 - stosowanie od początku leczenia terapii dwulekowej: ERA + inhibitory PDE5;
 - uwzględnianie profilu ryzyka chorego z TNP jako kryterium włączenia do terapii początkowej (monoterapii bosentanem i sildenafiliem lub terapii dwulekowej prowadzonej za ich pomocą).

Minister Zdrowia zwraca się z prośbą o analizę dwóch scenariuszy, tj. wprowadzenia w życie wszystkich zmian przewidzianych w załączonym projekcie programu lekowego oraz bez zmian dotyczących poszerzenia zakresu wskazań dla substancji czynnych riociguat i macytentan w terapii skojarzonej (zmiany zdefiniowane w pkt. 3 i 4 przekazane z przedmiotowym zleceniem załącznika).

Należy zwrócić uwagę, iż w trakcie prac nad niniejszym raportem, nastąpiła zmiana treści aktualnie obowiązującego PL B.31. W obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., do programu zostały włączone preparaty sotaterceptu (lek Winrevair). Jest to lek o nowym mechanizmie działania (inhibitor sygnalizacji aktywiny) stosowany jako leczenie dodane do dotychczasowej terapii w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Lek stanowi kolejną opcję terapeutyczną dla pacjentów w klasie czynnościowej III, u których dotychczasowe leczenie (2 lub 3 -składniowe) stosowane w programie lekowym nie pozwoliło na osiągnięcie celów terapeutycznych. Ta substancja nie była uwzględniona w ocenianym projekcie zmian w programie. W związku z powyższym zostanie ona uwzględniona w ramach oceny proponowanych zmian (w treści aktualnie obowiązującego PL), natomiast zostanie pominięta w ramach oszacowań analizy wpływu na budżet.

2. Ocena proponowanych zmian w programie lekowym B.31

Ocenę proponowanych zmian w treści programu lekowego B.31 „LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” przeprowadzono na podstawie:

- Treści ChPL poszczególnych leków;
- Wytycznych klinicznych European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) z 2022 r;

Wytyczne ESC-ERS 2022 – zalecenia odnoszące się do zaproponowanych zmian:

Ocena ciężkości choroby i ryzyka zgonu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym:

- W niektórych przypadkach etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego oraz u pacjentów z chorobami współistniejącymi należy rozważyć indywidualną optymalizację terapii, mając na uwadze, że nie zawsze można osiągnąć niski profil ryzyka. [Klasa rekomendacji IIa; Poziom dowodów B];
- Osiągnięcie i utrzymanie niskiego profilu ryzyka przy zoptymalizowanej terapii medycznej jest zalecane jako cel leczenia u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. [Klasa rekomendacji I; Poziom dowodów B];

Zalecenia dotyczące sekwencyjnej terapii skojarzonej lekami u pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym lub związanym z lekami tętniczym nadciśnieniem płucnym:

- Nie zaleca się dodawania bosentanu do sildenafilu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zachorowalnością/śmiertelnością. [Klasa rekomendacji III; Poziom dowodów B];
- Dodanie bosentanu do sildenafilu można rozważyć w celu poprawy wydolności fizycznej. [Klasa rekomendacji IIb; Poziom dowodów C];
- Dodanie sildenafilu do bosentanu można rozważyć w celu poprawy wydolności fizycznej. [Klasa rekomendacji IIb; Poziom dowodów C];
- W celu poprawy wydolności wysiłkowej należy rozważyć dodanie riociguatu do bosentanu. [Klasa rekomendacji IIa; Poziom dowodów B];
- W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z zachorowalnością/śmiertelnością zaleca się dodanie makitentanu do inhibitorów PDE5 lub doustnych/inhalacyjnych analogów prostacykliny. [Klasa rekomendacji I; Poziom dowodów B];

Leczenie pacjentów bez reakcji naczyniowej z idiopatycznym (IPAH), dziedzicznym (HPAH) lub związanym z lekami (DPAH) nadciśnieniem płucnym, którzy nie mają współistniejących chorób sercowo-płucnych:

- U pacjentów z IPAH/HPAH/DPAH, u których występuje średnie lub niskie ryzyko zgonu podczas leczenia ERA/PDE5i, można rozważyć zmianę leczenia z PDE5i na riociguat. [Klasa rekomendacji IIb; Poziom dowodów B];

Pediatryczne nadciśnienie płucne:

- Osiągnięcie i utrzymanie niskiego profilu ryzyka powinno być traktowane jako odpowiednia odpowiedź na leczenie u dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym. [Klasa rekomendacji IIa; Poziom dowodów C];

Zidentyfikowane różnice w treści nowego i obowiązującego programu, zostały w poniższej tabeli wyróżnione za pomocą niniejszego koloru.

Tabela 1. Opis zmian w nowym PL B.31

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
A. LECZENIE TNP U DOROSŁYCH (≥18 LAT)		
I. LECZENIE POCZĄTKOWE A. MONOTERAPIA 1. Bosentan 1.1. Kryteria włączenia 1) II lub III klasa czynnościowa. 1.2. Kryteria wyłączenia 1) Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) Poważne zaburzenia czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Childa-Pugha; 3) Wyjściowa aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i/lub aminotransferazy alaninowej (ALAT) większa niż 3- krotna wartość górnej granicy normy; 4) Jednoczesne stosowanie cyklosporyny A; 5) Ciąża; 6) Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji. 2. Sildenafil 2.1. Kryteria włączenia 1) II lub III klasa czynnościowa lub 2) I klasa czynnościowa, jeżeli do czasu ukończenia 18 roku życia pacjent był skutecznie	I.A. LECZENIE POCZĄTKOWE (MONOTERAPIA) 1. Bosentan 1.1. Kryteria włączenia 1) II lub III klasa czynnościowa. 1.2. Kryteria wyłączenia 1) co najmniej jedno z przeciwwskazań wymienionych w ChPL. 2. Sildenafil 2.1. Kryteria włączenia 1) II lub III klasa czynnościowa lub	Bosentan <u>ChPL</u> : w nowej treści PL wymieniono szczegółowe przeciwwskazania do stosowania bosentanu z ChPL – brak różnic merytorycznych Sildenafil ChPL: w nowej treści PL B.31 wymienione kryteria wyłączenia są niegodne z przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL Sildenafilu. Kryteria wyłączenia z treści aktualnie obowiązującego PL B.31 są w większości zgodne z

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
leczony inhibitorem PDE5 – z wyłączeniem pacjentów z zespołem Eisenmengera. 2.2. Kryteria wyłączenia 1) Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) Poważne zaburzenia czynności wątroby; 3) Wyściowa aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i/lub aminotransferazy alaninowej (ALAT) większa niż 3-krotna wartość górnej granicy normy; 4) Ciąża; 5) Karmienie piersią; 6) Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji. B. TERAPIA DWULEKOWA 1. Bosentan i sildenafil 1.1. Kryteria włączenia: a) II lub III klasa czynnościowa lub profil niskiego lub pośredniego ryzyka pacjenta z TNP lub b) I klasa czynnościowa, jeżeli do czasu ukończenia 18 roku życia pacjent był skutecznie leczony inhibitorem PDE5i lub ERA.	2) I klasa czynnościowa, jeżeli do czasu ukończenia 18 roku życia pacjent był skutecznie leczony inhibitorem PDE5 – z wyłączeniem pacjentów z zespołem Eisenmengera. 2.2. Kryteria wyłączenia 1) nieskuteczność terapii lub powikłania terapii; 2) udar mózgu w ciągu ostatnich 90 dni; 3) zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni; 4) ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP; 5) konieczność stosowania azotanów, leków przeciwwrzązkowych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafiliem; 6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION); 7) ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg Child-Pugh).	treścią ChPL Sildenafilu, pominięto następujące przeciwwskazania: - <i>Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym sildenafilu, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riociguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego;</i> - <i>Stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir)</i> Terapia dwulekowa: Bosentan i sildenafil Kryteria włączenia do terapii dwulekowej są zgodne z kryteriami dla monoterapii jej poszczególnymi składnikami i dodatkowo uwzględniają możliwość rozpoczęcia leczenia terapią dwulekową pacjentów o profilu niskiego lub pośredniego ryzyka. Kryteria wyłączenia są zgodne z kryteriami dla monoterapii, w związku z czym należy zwrócić uwagę na brak zgodności kryteriów wyłączenia dla sildenafilu z przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
1.2. Kryteria wyłączenia a) bosentan - określono w A.IA.1.2., b) sildenafil – określono w A.IA.2.2.		
II. LECZENIE II RZUTU A. MONOTERAPIA 1. Bosentan albo iloprost albo treprostinil 1.1. Kryteria włączenia 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii, terapii dwulekowej lub w terapii skojarzonej lub 2) IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia lub profil wysokiego ryzyka. 1.2. Kryteria wyłączenia a) bosentan- określono w A.IA.1.2., b) iloprost: — Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, — Stany, w których wpływ iloprostu na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku, — Ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa,	II. LECZENIE II RZUTU II.A. MONOTERAPIA 1. Bosentan albo iloprost albo treprostinil 1.1. Kryteria włączenia 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej lub 2) IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia. 1.2. Kryteria wyłączenia a) bosentan Co najmniej jedno z przeciwwskazań wymienionych w ChPL, b) iloprost 1) ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa; 2) zawał mięśnia sercowego przeżyty w okresie ostatnich 6 miesięcy; 3) niewyrównana niewydolność serca - jeśli nie spowodowana TNP; 4) ciężkie zaburzenia rytmu serca;	Bosentan albo iloprost albo treprostinil Kryteria włączenia – dodano możliwość leczenia pacjentów z wysokim profilem ryzyka oraz dodano możliwość leczenia po wcześniej zastosowanej terapii dwulekowej (dodanej do I linii leczenia). Bosentan: kryteria wyłączenia – brak różnic merytorycznych Iloprost: Kryteria wyłączenia – w nowej treści PL B.31 dodano 3 kryteria wyłączenia, które są zgodne z zapisami ChPL Iloprost.

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
— Zawał serca przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy, — Udar mózgu lub TIA przebyty w okresie ostatnich 3 miesięcy, — Niewyrównana niewydolność serca, jeśli niespowodowana przez TNP, — Ciężkie zaburzenia rytmu serca, — Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego nie związane z nadciśnieniem płucnym, — Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą zarostową żył. c) treprostinil: — Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, — Nadciśnienie płucne związane z potwierdzoną chorobą zarostową żył płucnych, — Zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężką dysfunkcją lewej komory, — Ciężkie zaburzenia czynności wątroby - klasa C w klasyfikacji Childa-Pugha, — Czynna choroba wrzodowa, krwawienie śródczaszkowe, uraz lub inny rodzaj krwawienia, — Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym,	5) wrodzone wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym; 6) stany, w których wpływ iloprostu na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku. c) treprostinil 1) nadciśnienie płucne związane z potwierdzoną chorobą zarostową żył płucnych; 2) zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca; 3) ciężka niewydolność wątroby - klasa C wg. Child-Pugh; 4) czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie, inny rodzaj krwawienia; 5) wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym; 6) ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej;	Treprostinil: kryteria wyłączenia - w nowej treści PL B.31 dodano 2 kryteria wyłączenia, które są zgodne z zapisami ChPL Treprostinilu.

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
— Ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna dławica piersiowa, — Zawał serca przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy, — Udar mózgu lub TIA przebyty w okresie ostatnich 3 miesięcy, — Nieleczona niewydolność serca, — Ciężkie zaburzenia rytmu serca, — Ciśnienie tętnicze krwi <90/50 mmHg, jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP. 2. Epoprostenol 2.1. Kryteria włączenia 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii dwulekowej w leczeniu początkowym lub 2) IV klasa czynnościowa lub profil wysokiego ryzyka w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia lub 3) TNP uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym. 2.2. Kryteria wyłączenia 1) Nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;	7) zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy; 8) nieleczona niewydolność serca; 9) ciężkie zaburzenia rytmu serca; 10) ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg – jeśli nie spowodowane TNP. 2. Epoprostenol 2.1. Kryteria włączenia 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej lub 2) IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia lub 3) TNP uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym. 2.2. Kryteria wyłączenia 1) zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca;	Epoprostenol: kryteria włączenia: - rozpoczęcie terapii ze względu na nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jest możliwe jedynie po zastosowaniu terapii dwulekowej w leczeniu początkowym (bosentan i sildenafil) - dodano możliwość leczenia pacjentów z wysokim profilem ryzyka; ChPL: wskazanie zarejestrowane: „... do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej” Epoprostenol: kryteria wyłączenia – brak zmian merytorycznych, zgodne z przeciwwskazaniami z ChPL Epoprostenolu.

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
2) Zastoinowa niewydolnością serca spowodowana ciężką dysfunkcją lewej komory; 3) Wystąpienie obrzęku płuc w czasie określania zakresu dawek; 4) Karmienie piersią. 3. Riociguat 3.1. Kryteria włączenia 1) II lub III klasa czynnościowa lub profil niskiego lub pośredniego ryzyka; 2) nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie sildenafilem zastosowanym jako leczenie początkowe lub w terapii dwulekowej. 3.2. Kryteria wyłączenia 1) Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) Jednoczesne stosowanie produktów będących źródłem tlenu azotu (np. azotan amylu) lub azotanów w jakiegokolwiek postaci; 3) Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE; 4) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby - klasa C w klasyfikacji Childa-Pugha; 5) Ciężkie niedociśnienie tętnicze na początku leczenia < 95 mmHg, jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP; 6) Nawracająca pomimo redukcji dawki objawowa hipotensja ze skurczowym ciśnieniem <95 mmHg; 7) Ciąża;	2) wystąpienie obrzęku płuc w czasie określania zakresu dawek; 3) laktacja; 4) inne przeciwwskazania określone w ChPL. 3. Riociguat 3.1. Kryteria włączenia 1) II lub III klasa czynnościowa; 2) nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie sildenafilem zastosowanym jako leczenie początkowe. 3.2. Kryteria wyłączenia 1) jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5; 2) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh); 3) ciąża; 4) jednoczesne stosowanie azotanów lub leków uwalniających tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu); 5) skurczowe ciśnienie krwi <95 mm Hg na początku leczenia; 6) nawracająca pomimo redukcji dawki objawowa hipotensja ze skurczowym ciśnieniem <95 mm Hg.	Riociguat: kryteria włączenia: - rozpoczęcie terapii ze względu na nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jest możliwe również po zastosowaniu terapii dwulekowej w leczeniu początkowym (bosentan i sildenafil) - dodano możliwość leczenia pacjentów z lub profilem niskiego lub pośredniego ryzyka; ChPL: wskazanie zarejestrowane: „... w monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) z klasą czynnościową II-III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej” Riociguat: kryteria wyłączenia – w nowej treści PL B.31 dodano 2 kryteria wyłączenia, które są zgodne z zapisami ChPL Riociguatu

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
8) Nadciśnienie płucne związane z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc. B. TERAPIA SKOJARZONA 1. Bosentan lub macytentan z sildenafilem 1.1. Kryteria włączenia 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii, terapii dwulekowej lub w terapii skojarzonej; 2) III klasa czynnościowa lub profil pośredniego lub wysokiego ryzyka; 3) brak przeciwwskazań wymienionych w ChPL. W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji sildenafilu, możliwa jest kontynuacja macytentanu w monoterapii. 1.2. Kryteria wyłączenia a) sildenafil – określono w A.IA.2.2., b) bosentan – określono w punkcie A.IA.1.2., c) macytentan — Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, — Poważne zaburzenia czynności wątroby, — Wyjściowa aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i/lub aminotransferazy alaninowej (ALAT) większa niż 3-krotna wartość górnej granicy normy, — Ciąża,	II.B. TERAPIA SKOJARZONA 1. Macytentan z sildenafilem 1.1. Kryteria włączenia 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej; 2) III klasa czynnościowa; 3) brak przeciwwskazań wymienionych w ChPL. W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji sildenafilu, możliwa jest kontynuacja macytentanu w monoterapii. 1.2. Kryteria wyłączenia d) sildenafil – określono w punkcie A I.2.2., e) macytentan 1) brak stosowania skutecznej metody zapobiegania ciąży przez kobiety w wieku rozrodczym; 2) ciąża; 3) karmienie piersią; 4) ciężkie zaburzenia czynności wątroby; 5) wyjściowa aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) > 3 razy niż wartość górnej granicy normy.	Bosentan lub macytentan z sildenafilem: kryteria włączenia: • rozpoczęcie terapii ze względu na nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jest możliwe również po zastosowaniu terapii dwulekowej • dodano możliwość leczenia pacjentów z profilem niskiego lub pośredniego ryzyka; Macytentan: kryteria wyłączenia - w nowej treści PL B.31 dodano 1 kryterium wyłączenia, które jest zgodne z zapisami ChPL Macytentan

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
— Karmienie piersią, — Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji. 2. Riocyguat z bosentanem 2.1. Kryteria włączenia 1) III klasa czynnościowa lub profil pośredniego lub wysokiego ryzyka; 2) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii, terapii dwulekowej lub w terapii skojarzonej. 2.2. Kryteria wyłączenia 2.3. 1) bosentan – określono w punkcie A.IA.1.2., 2) riocyguat- określono w punkcie A.II.B.3.2. Możliwa jest zamiana bosentanu na macytentan w przypadku wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AspAT lub AIAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu.	2. Riocyguat z bosentanem 2.1. Kryteria włączenia 1) III klasa czynnościowa; 2) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej. 2.2. Kryteria wyłączenia: 1) jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5; 2) umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Child – Pugh; 3) aktywność AspAT lub AIAT, większa niż trzykrotna wartość górnej granicy normy przed rozpoczęciem leczenia lub większa niż ośmiokrotna wartość GGN w trakcie leczenia; 4) jednoczesne stosowanie cyklosporyny A; 5) jednoczesne stosowanie azotanów lub leków uwalniających tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu; 6) skurczowe ciśnienie krwi <95 mm Hg na początku leczenia; 7) ciąża; 8) nawracająca pomimo redukcji dawki objawowa hipotensja ze skurczowym ciśnieniem <95 mmHg. Możliwa jest zamiana bosentanu na macytentan w przypadku wystąpienia cech istotnego	Riocyguat z bosentanem: kryteria włączenia: - rozpoczęcie terapii ze względu na nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jest możliwe również po zastosowaniu terapii dwulekowej - dodano możliwość leczenia pacjentów z lub profilem niskiego lub pośredniego ryzyka; Riocyguat z bosentanem: kryteria wyłączenia – brak różnic merytorycznych

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
3. Terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech z poniższych substancji czynnych: a) Bosentan albo macytentan , b) Sildenafil albo riocyguat, c) iloprost albo treprostinil albo epoprostenol. 3.1. Kryteria włączenia 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii, terapii dwulekowej lub w terapii skojarzonej lub 2) IV klasa czynnościowa lub profil wysokiego ryzyka w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia lub 3) TNP uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym – dotyczy terapii skojarzonej z zastosowaniem epoprostenolu. Bosentan nie może być stosowany łącznie z innymi antagonistami receptora endoteliny. Możliwa jest zamiana bosentanu na macytentan w przypadku wystąpienia cech istotnego	uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AspAT lub AlAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu. 3. Terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech z poniższych preparatów: a) bosentan b) sildenafil c) iloprost albo treprostinil albo epoprostenol. 3.1. Kryteria włączenia 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej lub 2) IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia lub 3) TNP uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym – dotyczy terapii skojarzonej z zastosowaniem epoprostenolu. Bosentan nie może być stosowany łącznie z innymi antagonistami receptora endoteliny. Możliwa jest zamiana bosentanu na macytentan w przypadku wystąpienia cech istotnego	Terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech z preparatów: kryteria włączenia: - rozpoczęcie terapii ze względu na nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jest możliwe również po zastosowaniu terapii dwulekowej; - dodano możliwość leczenia pacjentów z profilem niskiego lub pośredniego ryzyka. Należy zwrócić uwagę, iż w powyższym skojarzeniu w ramach aktualnie obowiązującego PL B.31 istnieje możliwość leczenia za pomocą macytentanu (zamiana terapii w przypadku wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem). Zapis ten znajduje się również w nowej treści PL B.31. W związku z powyższym, praktyczny zakres zmian dla tych schematów obejmuje dodanie możliwości zastosowania riocyguatu zamiast sildenafilu. Terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech z preparatów: kryteria wyłączenia – brak zmian

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AspAT lub AlAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu. Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza. 3.2. Kryteria wyłączenia a) bosentan – określono w A.IA.1.2., b) sildenafil – określono w A.IA.2.2, c) iloprost – określono w A.II.A 1.2.b, d) treprostinil - określono w A.II.A.1.2 c, e) epoprostenol - określono w A.II.A.2.2. f) riociguat - określono w punkcie A.II.B.3.2. g) macytentan - określono w punkcie A.II.B.1.2.c.	uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AspAT lub AlAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu. Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza. 3.2. Kryteria wyłączenia a) bosentan – określono w punkcie A I 1.2, b) sildenafil – określono w punkcie A I 2.2, c) iloprost – określono w punkcie A II.A 1.2 b, d) treprostinil - określono w punkcie A II.A 1.2 c, e) epoprostenol - określono w punkcie A II.A 2.2. 4. Epoprostenol z sildenafilem i bosentanem albo epoprostenol z sildenafilem i macytentanem 4.1. Kryteria włączenia 1) IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia; 2) brak innych przeciwwskazań wymienionych w ChPL. Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza.	Brak oddzielnego wskazania tych schematów w ramach nowego projektu PL B.31. Są one możliwe do zastosowania w ramach wcześniej analizowanego skojarzenia z pkt 3: • „Terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech z poniższych substancji czynnych: • Bosentan albo macytentan , • Sildenafil albo riociguat, • iloprost albo treprostinil albo epoprostenol (...) Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza.”

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
4. Seleksypag z sildenafilem (lub riocyguatem) i bosentanem (lub macytentanem) 4.1. Kryteria włączenia 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii dwulekowej lub skojarzonej; 2) III klasa czynnościowa lub profil pośredniego lub wysokiego ryzyka pomimo dotychczasowego leczenia. Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza. 4.2. Kryteria wyłączenia seleksypag 1) Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) Ciężkie zaburzeniami czynności wątroby - klasa C w klasyfikacji Childa-Pugha; 3) Ciężka choroba wieńcowa lub niestabilna dławica piersiowa; 4) Zawał serca w okresie ostatnich 6 miesięcy;	4.2. Kryteria wyłączenia 1) bosentan - określono w punkcie A I 1.2, 2) macytentan - określono w punkcie II B 1.2.b, 3) sildenafil - określono w punkcie A. I.2.2, 4) epoprostenol - określono w punkcie A II.A 2.2. 5. Seleksypag z sildenafilem i bosentanem (lub macytentanem) 5.1. Kryteria włączenia 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej; 2) III klasa czynnościowa pomimo dotychczasowego leczenia. Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza. 5.2. Kryteria wyłączenia 1) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w charakterystyce produktu leczniczego; 2) ciężkie zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha); 3) Ciężka choroba wieńcowa lub niestabilna dławica piersiowa;	Seleksypag z sildenafilem (lub riocyguatem) i bosentanem (lub macytentanem): kryteria włączenia: • rozpoczęcie terapii ze względu na nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jest możliwe również po zastosowaniu terapii dwulekowej • dodano możliwość leczenia pacjentów z profilem pośredniego lub wysokiego ryzyka. Seleksypag: kryteria wyłączenia – w nowej treści PL B.31 dodano 1 kryterium wyłączenia, które jest zgodne z zapisami ChPL seleksypagu.

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
5) Niewyrównana niewydolność krążenia, jeśli pacjent nie jest pod ścisłą obserwacją lekarza; 6) Ciężkie zaburzenia rytmu serca; 7) Udar mózgu lub TIA w okresie ostatnich 3 miesięcy; 8) Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności serca nie związanymi z nadciśnieniem płucnym; 9) Stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, np. gemfibrozyl; 10) Spełnione kryteria wyłączenia z terapii jednym z pozostałych dwóch stosowanych w terapii leków doustnych zgodnie z punktami A I 1.2 oraz A I 2.2 i II B 1.2.b. W przypadku wystąpienia kryteriów wyłączenia z programu wynikających z działań ubocznych związanych z jednym z trzech zastosowanych w programie leków, istnieje możliwość kontynuowania programu na podstawie decyzji lekarza przy użyciu dwóch pozostałych leków. Selexipag powinien być dołączany do skojarzonej terapii sildenafilem i bosentanem. Możliwe jest dodanie seleksypagu do skojarzonej terapii sildenafilem i macytentanem jeśli macytentan włączono zamiast bosentanem z powodu wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AspAT lub AlAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) które ustąpiło po jego odstawieniu oraz w	4) Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; 5) Niewyrównana niewydolność krążenia, jeśli pacjent nie jest pod ścisłą obserwacją lekarza; 6) Ciężkie arytmie; 7) Zdarzenia mózgowo-naczyniowe (np. przemijający napad niedokrwienności, udar) w ciągu ostatnich 3 miesięcy; 8) Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności serca nie związanymi z nadciśnieniem płucnym; 9) Spełnione kryteria wyłączenia z terapii jednym z pozostałych dwóch stosowanych w terapii leków doustnych zgodnie z punktami A I 1.2 oraz A I 2.2 i II B 1.2.b. W przypadku wystąpienia kryteriów wyłączenia z programu wynikających z działań ubocznych związanych z jednym z trzech zastosowanych w programie leków, istnieje możliwość kontynuowania programu na podstawie decyzji lekarza przy użyciu dwóch pozostałych leków. Selexipag powinien być dołączany do skojarzonej terapii sildenafilem i bosentanem. Możliwe jest dodanie seleksypagu do skojarzonej terapii sildenafilem i macytentanem jeśli macytentan włączono zamiast bosentanem z powodu wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AspAT lub AlAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) które ustąpiło po jego odstawieniu oraz w przypadku gdy dołączenie macytentanu do	

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
przypadku gdy leczenie w schemacie seleksypag + sildenafil + bosentan było nieskuteczne lub w przypadku gdy dołączenie macytentanu do sildenafilu do terapii II rzutu wiązało się z poprawą kliniczną pacjenta ale nadal nie zostały osiągnięte cele terapeutyczne. 4.3. Kryteria wyłączenia inne leki: a) bosentan – określono w A.IA.1.2., b) sildenafil – określono w A.IA.2.2, c) riociguat - określono w punkcie A.II.B.3.2. d) macytentan - określono w punkcie A.II.B.1.2.c.	sildenafilu do terapii II rzutu wiązało się z poprawą kliniczną pacjenta ale nadal nie zostały osiągnięte cele terapeutyczne. 6. 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. 6.1. Kryteria włączenia 1) rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego idiopatycznego, dziedzicznego, związanego z działaniem leków lub toksyn, chorobami tkanki łącznej, prostymi skorygowanymi wadami przebiegowymi serca; 2) naczyniowy opór płucny - w trakcie aktualnie prowadzonej terapii, co najmniej 5 jednostek Wooda (cewnikowanie prawego serca w	Sotatercept w terapii skojarzonej z dwoma lub trzema lekami: Terapia dołączona do finansowania w ramach PL B.31 od 1.1.2026. Nie była uwzględniona w ocenianym nowym projekcie PL B.31

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
	okresie do 3 miesięcy przed włączeniem sotaterceptu); 3) liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia równa lub większa $50 \times 10^9/l$; 4) nieskuteczne (stosowane przez co najmniej 3 miesiące) lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu lub trójkowej; 5) pacjenci w III klasie czynnościowej pomimo dotychczasowego leczenia. 6.2. Kryteria wyłączenia a) sotatercept — nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w charakterystyce produktu leczniczego, — 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) macitentan – 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,	

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
	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 trójkowego) zastosowanych w programie, istnieje możliwość kontynuowania programu na podstawie decyzji lekarza przy użyciu pozostałych leków- za wyjątkiem monoterapii sotaterceptem.	
Leczenie TNP u dzieci (<18 lat)		
I. LECZENIE POCZĄTKOWE A. MONOTERAPIA 1. Bosentan 1.1. Kryteria włączenia 1) II lub III klasa czynnościowa lub profil niskiego lub wysokiego ryzyka. 1.2. Kryteria wyłączenia zgodnie z obowiązującym stanowiskiem ekspertów i wg wytycznych, z jednoczesnym zastrzeżeniem, że kryterium wieku nie stosuje się oraz z uwzględnieniem specyfiki populacji pediatrycznej: 1) bosentan – określono w A.IA.1.2; 2) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego);	I. LECZENIE POCZĄTKOWE (MONOTERAPIA) 1. Bosentan 1.1. Kryteria włączenia 1) III klasa czynnościowa. 1.2. Kryteria wyłączenia 1) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego); 2) umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby; 3) aktywność AspAT lub AlAT > 3 razy wartość górnej granicy normy (GGN) przed	Bosentan: kryteria włączenia - dodano możliwość terapii pacjentów w II klasie czynnościowej, lub z profilem niskiego lub wysokiego ryzyka. Bosentan: kryteria wyłączenia – brak zmian merytorycznych

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
3) aktywność AspAT lub AIAT > 3 razy wartość górnej granicy normy (GGN) przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AIAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia. 2. Sildenafil 2.1. Kryteria włączenia 1) I-III klasa czynnościowa lub profil niskiego lub wysokiego ryzyka. 2.2. Kryteria wyłączenia zgodnie z obowiązującym stanowiskiem ekspertów i wg wytycznych, z jednoczesnym zastrzeżeniem, że kryterium wieku nie stosuje się oraz z uwzględnieniem specyfiki populacji pediatrycznej: 1) sildenafil - określono w A.I.A.2.2; 2) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego).	rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AIAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia; 4) niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji – w przypadku miesiączkujących dziewcząt; 5) inne przeciwwskazania wymienione w ChPL. 2. Sildenafil 2.1. Kryteria włączenia 1) I-III klasa czynnościowa. 2.2. Kryteria wyłączenia 1) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego); 2) ciężkie zaburzenie czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh); 3) jednoczesne stosowanie leków przeciwwirusowych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny;	Sildenafil: kryteria włączenia - dodano możliwość terapii pacjentów z profilem niskiego lub wysokiego ryzyka Sildenafil: kryteria wyłączenia - w nowej treści PL B.31 („określono w A.I.A.2.2”) wymienione kryteria wyłączenia są niegodne z przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL Sildenafilu.

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
B. TERAPIA DWULEKOWA 1. Bosentan i sildenafil 1.1. Kryteria włączenia 1) II lub III klasa czynnościowa lub profil niskiego lub wysokiego ryzyka pacjenta z TNP. 1.2. Kryteria wyłączenia c) bosentan - określono w B.IA.1.2., d) sildenafil – określono w B.I.A.2.2.	4) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION).	Terapia dwulekowa: Bosentan i sildenafil Kryteria włączenia do terapii dwulekowej są zgodne z kryteriami dla monoterapii jej poszczególnymi składnikami. Kryteria wyłączenia również są zgodne z kryteriami dla monoterapii, w związku z czym należy zwrócić uwagę na brak zgodności kryteriów wyłączenia dla sildenafilu z przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL
II. LECZENIE II RZUTU A. MONOTERAPIA 1. Monoterapia treprostinilem albo iloprostem albo epoprostenolem 1.1. Kryteria włączenia Określono w punkcie A.II.A z zastrzeżeniem, że kryterium wieku się nie stosuje. 1.2 Kryteria wyłączenia zgodnie z obowiązującym stanowiskiem ekspertów i wg wytycznych, z jednoczesnym zastrzeżeniem, że kryterium wieku nie stosuje się oraz z uwzględnieniem specyfiki populacji pediatrycznej: a) iloprost – określono w A.II.A 1.2.b, b) treprostinil - określono w A.II.A.1.2 c,	II. LECZENIE II RZUTU II.A. MONOTERAPIA 1. Monoterapia treprostinilem albo iloprostem albo epoprostenolem 1.1. Kryteria włączenia Określono w punkcie A.II z zastrzeżeniem, że kryterium wieku się nie stosuje.	Kryteria włączenia – bral zmian Kryteria wyłączenia – w nowym PL zostały określone, brak w treści starego PL

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
c) epoprostenol - określono w A.II.A.2.2. B. TERAPIA SKOJARZONA 1. Terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech z poniższych substancji czynnych: a) bosentan, b) sildenafil, c) iloprost albo treprostinil albo epoprostenol. 1.1. Kryteria włączenia 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej lub 2) IV klasa czynnościowa lub profil wysokiego ryzyka w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia lub 3) TNP uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym – dotyczy epoprostenolu. Bosentan nie może być stosowany łącznie z innymi antagonistami receptora endoteliny. Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji	II.B. TERAPIA SKOJARZONA 1. Terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech z poniższych preparatów: a) bosentan, b) sildenafil, c) iloprost albo treprostinil albo epoprostenol. 1.1. Kryteria włączenia 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej lub 2) IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia lub 3) TNP uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym – dotyczy epoprostenolu. Bosentan nie może być stosowany łącznie z innymi antagonistami receptora endoteliny.	Terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech z preparatów: kryteria włączenia: • dodano możliwość leczenia pacjentów z profilem wysokiego ryzyka

Nowy PL B.31	Aktualny PL B.31	Ocena zmian
lekarza oraz obowiązującego stanowiska ekspertów i wytycznych. 1.2. Kryteria wyłączenia (zgodnie z obowiązującym stanowiskiem ekspertów i wg wytycznych, z jednoczesnym zastrzeżeniem, że kryterium wieku nie stosuje się oraz z uwzględnieniem specyfiki populacji pediatrycznej): a) bosentan – określono w punkcie B.I.A.1.2, b) sildenafil – określono w punkcie B.I.A.2.2, c) iloprost – określono w punkcie A II.A 1.2 b, d) treprostinil - określono w punkcie A II.A 1.2 c, e) epoprostenol - określono w punkcie A II.A 2.2. <u>KONTYNUACJA LECZENIA TNP U OSÓB PRZEKRACZAJĄCYCH WIEK 18 LAT</u> Leczenie pacjenta, który ukończył 18 rok życia i był wcześniej leczony w ramach programów lekowych w ośrodku pediatrycznym stanowi kontynuację udziału w programie i nie wymaga ponownej kwalifikacji. Zasady dalszego leczenia takiego pacjenta oraz kontroli wyników leczenia – jak w populacji dorosłych.	Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza. 1.2. Kryteria wyłączenia a) bosentan – określono w punkcie B I 1.2; b) sildenafil – określono w punkcie B I 2.2; c) iloprost – określono w punkcie A II.A 1.2 b; d) treprostinil - określono w punkcie A II.A 1.2 c; e) epoprostenol - określono w punkcie A II.A 2.2. <u>C. KONTYNUACJA LECZENIA TNP U OSÓB PRZEKRACZAJĄCYCH WIEK 18 LAT</u> Leczenie pacjenta, który ukończył 18 rok życia i był wcześniej leczony w ramach programów lekowych w ośrodku pediatrycznym stanowi kontynuację udziału w programie i nie wymaga ponownej kwalifikacji.	

3. Opinie ekspertów klinicznych

Do przedmiotowego zlecenia MZ została dołączona opinia przygotowana przez ekspertów w dziedzinie diagnostyki i leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP), w tym członków Zarządu Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Poniżej przedstawiono wybrane fragmenty z tego dokumentu, odnoszące się do zmian, które zostały uwzględnione w nowej treści PL B.31 „LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Całość dokumentu stanowi załącznik do niniejszego raportu.

*„PROPOZYCJE ZMIAN W TREŚCI PROGRAMU LEKOWEGO B.31
w części dotyczącej osób dorosłych ≥ 18 r.ż. Część A*

(...)

- b) *Stosowanie od początku leczenia terapii dwulekowej: połączenia leku z grupy ERA i leku z grupy inhibitorów PDE5,*
- c) *Uwzględnianie profilu ryzyka chorego z TNP przy podejmowaniu decyzji o terapii początkowej lub jej eskalacji*

Ad b) Terapii dwulekowa od początku leczenia TNP: ERA+ inhibitor PDE5.

(...) W innych badaniach u chorych z nowo rozpoznanym TNP, u których stwierdzono niskie lub pośrednie ryzyko, również wskazywano na korzyści początkowej dwulekowej terapii skojarzonej z zastosowaniem ERA i inhibitora PDE5 [Stibon 2020, Badagliacca 2021, Hassoun 2015, Kirtania 2019] i takie połączenie ma wysoką rekomendację w obowiązujących wytycznych – IIA

Należy przy tym podkreślić, że stosowane w programie B.31 połączenie bosentanu z sildenafilem w terapii II rzutu jest niekorzystne i ma w świetle wytycznych rekomendację klasy III = jest przeciwwskazane: „nie zaleca się dodania bosentanu do sildenafilu celu obniżenia ryzyka chorobowości/śmiertelności w TNP” [ESC/ERS 2022]. Należy dążyć do ograniczania stosowania połączenia tych leków, czemu także będą służyć proponowane zmiany.

W kontekście stosowania macytentanu w programie B.31 korzystne jest, że w kwietniu 2025 roku traci on w Polsce ochronę patentową i jak się należy spodziewać – szybko pojawią się postaci generyczne tego leku.

Inny ważny aspekt ekonomiczny wprowadzenia od początku terapii dwulekowej z zastosowaniem ERA i inhibitora PDE5 to opóźnienie, wskutek złagodzenie przebiegu choroby, konieczności włączenia u pacjentów z TNP paranteralnych prostanoidów lub seleksypagu. Są to leki, które generują największe koszty w terapii TNP. W ubiegłym roku akceptację Europejskiej Agencji Leków (EMA) do stosowania w TNP uzyskał nowy lek – sotatercept (Winrevair), w sprawie którego 7 stycznia br. w Ministerstwie Zdrowia został złożony wniosek refundacyjny. Wyniki badań z zastosowaniem sotaterceptu są bardzo obiecujące, niemniej taka terapia jest bardzo kosztowna. Wprowadzenie preparatów generycznych tadalafilu i ambrisentanu do programu B.31 oraz terapii dwulekowej od początku leczenia TNP przyniesie wymierne korzyści także w postaci zmniejszenia kosztów pośrednich – liczby hospitalizacji z powodu zaostrzeń TNP. Obok wydłużenia przeżycia chorych i opóźnienia konieczności zastosowania prostanoidów czy sotaterceptu przyczyni się to także to rzadszego lub późniejszego kwalifikowania chorych do transplantacji płuc.

Ad c) Uwzględnianie profilu ryzyka chorego z TNP przy podejmowaniu decyzji o terapii początkowej lub jej eskalacji.

W wytycznych w sposób szczegółowy określono jak oceniać ryzyko zgonu u pacjentów z TNP zarówno w okresie początkowym, tj. po rozpoznaniu choroby, jak i w czasie dalszej obserwacji. Metody stratyfikacji ryzyka zostały następnie zwalidowane na podstawie różnych rejestrów chorych z TNP [Kylhammar 2018, Hoepfer 2022]. Takie podejście ma bardzo duże znaczenie praktyczne implikując szersze patrzenie na chorego, a nie – jak dotychczas – głównie w oparciu o wydolność wysiłkową ocenianą na podstawie klasyfikacji wg NYHA. Klasyfikacja NYHA powinna nadal być stosowana, jednak uzupełniona o inne parametry wskazywane przez ekspertów i w wytycznych, bo dzięki temu możliwa jest kompleksowa ocena stanu klinicznego pacjenta i podjęcie właściwej oraz zindywidualizowanej decyzji odnośnie terapii.

Dzięki skutecznym schematom leczenia skojarzonego możliwe jest zwolnienie przebiegu choroby, poprawę jakości życia i osiągnięcie celu leczenia jakim jest uzyskanie u chorego profilu niskiego ryzyka. Taki jest współcześnie cel leczenia pacjentów z TNP [ESC/ERS 2022, Dardi 2024], a proponowane zmiany w programie B.31 są niezbędne dla osiągania takich wyników leczenia. Podejmowanie decyzji terapeutycznych na podstawie oceny profilu ryzyka chorego z TNP będzie korzystne także poprzez obniżenie kosztów leczenia – wcześniejsze

zastosowanie optymalnej terapii złagodzi przebieg choroby, zmniejszy liczbę hospitalizacji i opóźni konieczność włączenia kosztownych terapii czy kierowania na przeszczepienie płuc.

PROPOZYCJE ZMIAN W TREŚCI PROGRAMU LEKOWEGO B.31

w części dotyczącej dzieci (< 18 lat): Część B

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP), to postępująca choroba naczyń płucnych, charakteryzująca się znaczną chorobowością i nadal wysoką śmiertelnością, zwłaszcza w populacji pediatrycznej [Abman 2022]. W porównaniu do dorosłych, etiologia TNP u dzieci jest bardziej złożona i zależna od wielu czynników, takich jak zdarzenia w życiu płodowym, uwarunkowania genetyczne, wcześniactwo, powikłania okołoporodowe oraz współistniejące choroby [Apitz 2021]. Do czynników zwiększających ryzyko rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego zalicza się preeklampsję, zapalenie błon płodowych i łożyska oraz niewydolność łożyska prowadzącą do wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu [Maron 2017, Kumar 2017]. Hipoksemia oraz niedobór składników odżywczych, szczególnie u niemowląt z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania, wpływają na ekspresję genów odpowiedzialnych za rozwój układu oddechowego i angiogenezę [Kumar 2017]. Może to tłumaczyć zwiększoną wrażliwość tętniczek płucnych na niedotlenienie, ich podatność na remodeling oraz podwyższone ryzyko rozwoju TNP w późniejszym okresie życia. U dzieci urodzonych przedwcześnie, zwłaszcza tych z dysplazją oskrzelowo-płucną, ryzyko wystąpienia nadciśnienia płucnego, a także zachorowania i zgonu z powodu chorób układu krążeniowo-oddechowego jest znacząco wyższe [Arjaans 2021]. Znajomość czynników ryzyka TNP odgrywa kluczową rolę w postawieniu wczesnej diagnozy i natychmiastowym rozpoczęciu leczenia. Badania wskazują, że w momencie wdrożenia terapii celowanej w TNP, zniszczenie lub ciężkie zwężenie może dotyczyć nawet 70% łożyska tętniczego płuc. (...)

Według obowiązujących wytycznych i stanowisk ekspertów [3, 26-27] leczenie celowane TNP u dzieci obejmuje stosowanie antagonistów receptorów endotelinowych (ERA), inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5i) oraz analogów prostacykliny. Aktualne wytyczne wskazują, że wczesna terapia skojarzona (jako leczenie początkowe lub uzupełniające) powinna zostać rozważona, a wczesne wdrożenie terapii dwoma doustnymi lekami celowanymi u nowo zdiagnozowanych dzieci z TNP w II–III klasie funkcjonalnej wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jest uznawane za zasadne [27]. W związku z tym, terapia dwulekowa staje się coraz powszechniej stosowana w praktyce klinicznej, z wyjątkiem TNP związanym z wrodzonymi wadami serca, gdzie dowody na korzyści wynikające z terapii skojarzonej są bardziej ograniczone [28-29]. (...)

Dodatkową grupą są pacjenci poddani kardiochirurgicznemu leczeniu serca jednokomorowego (szlak zabiegu Fontan). Tacy chorzy nie spełniają hemodynamicznych kryteriów nadciśnienia płucnego, gdyż zmienione szlaki przepływu krwi (bezpośredni napływ krwi z żył systemowych do tętnic płucnych z pominięciem serca) sprawiają, że krążenie krwi w tych obwodach odbywa się bez pulsacji, a więc w niższych warunkach ciśnieniowych. Dodatkowo pozbawione pulsacji naczynia przestają produkować tlenek azotu. Z tego powodu, szczególnie u pacjentów z granicznymi warunkami lub u pacjentów z tzw. fizjologią failing Fontan (czyli niewydolnym krążeniem fontanowskim) podejmuje się skuteczne leczenie poprawiające krążenie fontanowskie z użyciem inhibitorów PDE5 oraz leków z grupy ERA. Zaproponowane kryteria wiernie odzwierciedlają te proponowane przez towarzystwa naukowe oraz specjalistyczne opinie ekspertów światowych. (...)

4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

4.1. Dane wejściowe i założenia analizy BIA

W ramach AWB oszacowano:

- roczny koszt terapii pacjenta poszczególnymi lekami finansowanymi w ramach PL.B.31;
- koszty inkrementalne wynikające z wprowadzenia ocenianych zmian:
 - populacja dorosłych:
 - stosowanie od początku leczenia terapii dwulekowej: ERA (Bosentan) + inhibitory PDE5 (Sildenafil);
 - poszerzenie zakresu wskazań dla substancji czynnych riociguat i macytentan w terapii skojarzonej;
 - populacja pediatryczna:
 - stosowanie od początku leczenia terapii dwulekowej: ERA (Bosentan) + inhibitory PDE5 (Sildenafil);

Zgodnie z prośbą MZ, wyniki obliczeń dla populacji dorosłych przedstawiono w 2 wariantach:

- uwzględnienie obu proponowanych zmian [Scenariusz A];
- uwzględnienie jedynie stosowania od początku leczenia terapii dwulekowej: ERA (Bosentan) + inhibitory PDE5 (Sildenafil) [Scenariusz B].

Analizę przeprowadzono dla 1 rocznego horyzontu czasowego.

Liczebność populacji dorosłej i pediatrycznej ustalono na podstawie danych z MERL. W latach 2021-2025 w programie lekowym było średnio rocznie leczonych.

- 1285 dorosłych;
- 113 dzieci;

W związku z treścią kryteriów włączenia do terapii za pomocą poszczególnych metod leczenia, obejmujących: niepowodzenie wcześniejszych terapii lub występowanie określonego ryzyka TNP lub występowanie określonej klasy czynnościowej i wzajemne nachodzenie się tych kryteriów między terapiami, nie jest możliwe wiarygodne określenie zmiany oddziały poszczególnych terapii w przypadku uwzględnienia proponowanych zmian.

Dawkowanie leków w poszczególnych terapiach przyjęto na podstawie zapisów PL i ChPL. Uwzględniano najwyższe możliwe do zastosowania dawki. Przyjęto że rok ma 365 dni i pacjenci każdego dnia otrzymują najwyższą dopuszczalną dawkę leków.

Cenę mg poszczególnych substancji ustalono na podstawie danych z bazy MERL z lat 2023-2025: liczby rozliczonych jednostek poszczególnych substancji i rozliczonej kwoty.

W celu przeprowadzenia oszacowań przyjęto następujące arbitralne założenia:

Populacja dorosłych

- Całkowita liczebność populacji: 1200 chorych;
- Liczba pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii: 200 chorych;
- Liczba pacjentów leczonych w ramach drugiej i dalszy linii: 1000 chorych;
- Liczba pacjentów leczonych schematami obejmującymi rozszerzenie wskazań dla macytentanu i riociguatu
 - skojarzenie 2 lub 3 z następujących leków: (bosentan albo macytentan) z (sildenafil albo riociguat) z (iloprost albo treprostinil albo epoprostenol): 500 chorych;

- Seleksypag z (sildenafilem lub riocyguatem) z (bosentanem lub macytentanem): 500 chorych.

Przyjęto założenie, że w przypadku wprowadzenia zapisów nowego programu, 50% pacjentów z powyższych kohort będzie leczonych nowymi terapiami. Założono równy udział nowych schematów w ramach obu kohort.

W ramach obliczeń pominięto dostępne w ramach 2 linii monoterapie i terapii dwulekowe (Macytentan z Sildenafilem/ Riocyguat z Bosentanem/ Riocyguat z Bosentanem), gdyż zaproponowane dla nich w projekcie PL nowe zapisy, nie wpłyną na zmiany ich udziału w terapii.

Szczegółowe zmiany liczebności populacji leczonych poszczególnymi schematami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Uwzględnione liczebności populacji pacjentów dla poszczególnych terapii – populacja dorosłych

Schemat leczenia	Liczba pacjentów	
	Stary program	Nowy program
Pierwsza linia (N = 200)		
monoterapia Bosentan	100	50
monoterapia Sildenafil	100	50
Bosentan i Sildenafil	0	100
Druga linia skojarzenie 2 lub 3 z następujących leków: (bosentan albo macytentan) z (sildenafil albo riocyguat) z (iloprost albo treprostinil albo epoprostenol) (N = 500)		
bosentan+sildenafil+iloprost	133	83
bosentan+sildenafil+treprostinil	133	83
bosentan+sildenafil+epoprostenol	134	84
macytentan+riocyguat+iloprost	0	28
macytentan+riocyguat+treprostinil	0	28
macytentan+riocyguat+epoprostenol	0	28
macytentan+sildenafil+iloprost	0	28
macytentan+sildenafil+treprostinil	0	28
macytentan+sildenafil+epoprostenol	0	28
bosentan+riocyguat+iloprost	0	28
bosentan+riocyguat+treprostinil	0	27
bosentan+riocyguat+epoprostenol	0	27
Druga linia Seleksypag z (sildenafilem lub riocyguatem) z (bosentanem lub macytentanem) (N = 500)		
Seleksypag+sildenafil+bosentanem	250	125
Seleksypag+sildenafil+macytentanem	250	125
Seleksypag+riocyguat+bosentanem	0	125
Seleksypag+riocyguat+macytentan	0	125

Populacja pediatryczna

- Całkowita liczebność populacji: 110 chorych;
- Liczba pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii: 60 chorych;
- Liczba pacjentów leczonych w ramach drugiej i dalszy linii: 50 chorych;

Oceniane zmiany obejmują dodanie terapii dwulekowej Bosentan i Sildenafil jako leczenia pierwszej linii. Należy zwrócić uwagę, iż terapia ta jest aktualnie dostępna dla pacjentów pediatrycznych w ramach drugiej linii leczenia, jako jedna z możliwych do zastosowania terapii skojarzonych.

Przyjęto założenie, że w przypadku wprowadzenia zapisów nowego programu, 50% pacjentów z pierwszej linii rozpocznie terapię dwulekową. W starym programie założono, iż udział terapii skojarzonych dostępnych w ramach 2 linii jest równomierny (w tym Bosentan + Sildenafil), natomiast w nowym programie założono, iż w ramach 2 linii pacjenci korzystają jedynie z 3 lekowych schematów terapii skojarzonej (bez schematu Bosentan + Sildenafil).

W ramach obliczeń pominięto dostępne w ramach 2 linii monoterapie (iloprost/ treprostinil/ epoprostenol), gdyż zaproponowane dla nich w projekcie PL nowe zapisy, nie wpłyną na zmiany ich udziału w terapii.

Szczegółowe zmiany liczebności populacji leczonych poszczególnymi schematami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Uwzględnione liczebności populacji pacjentów dla poszczególnych terapii – populacja pediatryczna

Schemat leczenia	Liczba pacjentów	
	Stary program	Nowy program
Pierwsza linia (N = 60)		
monoterapia Bosentan	30	15
monoterapia Sildenafil	30	15
Bosentan i Sildenafil	0	30
Druga linia skojarzenie 2 lub 3 z następujących leków: bosentan +sildenafil + (iloprost albo treprostinil albo epoprostenol) (N=50)		
bosentan + sildenafil	12	0
bosentan+sildenafil+iloprost	12	17
bosentan+sildenafil+treprostinil	13	17
bosentan+sildenafil+ epoprostenol	13	16

4.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Roczny koszt terapii poszczególnymi schematami terapii

Tabela 4. Roczny koszt terapii poszczególnymi schematami terapii 1 dorosłego pacjenta (dane MERL, z uwzględnieniem RSS)

Schemat terapii	Roczny koszt terapii 1 pacjenta [zł] Nowy program	Roczny koszt terapii 1 [zł] Stary program
Pierwsza linia leczenia		
monoterapia Bosentan	5 293,65 zł	5 293,65 zł
monoterapia Sildenafil	270,02 zł	270,02 zł
Terapia dwulekowa Bosentan + Sildenafil	5 563,67 zł	
Druga linia leczenia		
Monoterapie		
monoterapia Bosentan	5 293,65 zł	5 293,65 zł
monoterapia Iloprost	40 687,72 zł	40 687,72 zł
monoterapia Treprostinil		
monoterapia Epoprostenol		
monoterapia Riociguat		
Terapie dwulekowe		
Macytentan z Sildenafilem		
Bosentan z Sildenafilem	5 563,67 zł	
Riociguat z Bosentanem		
Skojarzenie 2 lub 3 z następujących leków: - bosentan albo macytentan - sildenafil albo riociguat - iloprost albo treprostinil albo epoprostenol		
Bosentan z Sildenafilem	5 563,67 zł	
macytentan+riociguat+iloprost		
macytentan+riociguat+treprostinil		
macytentan+riociguat+epoprostenol		
macytentan+sildenafil+iloprost		
macytentan+sildenafil+treprostinil		
macytentan+sildenafil+epoprostenol*		
bosentan+riociguat+iloprost		
bosentan+riociguat+treprostinil		
bosentan+riociguat+epoprostenol		
bosentan+sildenafil+iloprost	46 251,39 zł	46 251,39 zł
bosentan+sildenafil+treprostinil		
bosentan+sildenafil+epoprostenol		
Seleksypag z sildenafilem (lub riociguatem) i bosentanem (lub macytentanem)		
Seleksypag+riociguatem+bosentanem		
Seleksypag+riociguatem+macytentan		
Seleksypag + sildenafil + bosentanem		
Seleksypag + sildenafil + macytentanem		
*schemat dostępny w ramach starego PL B.31		

Tabela 5. Roczny koszt terapii poszczególnymi schematami terapii 1 pediatrycznego pacjenta (dane MERL, z uwzględnieniem RSS)

Schemat terapii	Roczny koszt terapii 1 pacjenta z RSS [zł] Nowy program	Roczny koszt terapii 1 pacjenta z RSS [zł] Stary program
Pierwsza linia leczenia		
monoterapia Bosentan	5 293,65 zł	5 293,65 zł
monoterapia Sildenafil	270,02 zł	270,02 zł
Terapia dwulekowa Bosentan + Sildenafil	5 563,67 zł	
Druga linia leczenia		
Monoterapie		
monoterapia Iloprost	40 687,72 zł	40 687,72 zł
monoterapia Treprostinil		
monoterapia Epoprostenol		
Skojarzenie 2 lub 3 z następujących leków: - bosentan - sildenafil - iloprost albo treprostinil albo epoprostenol		
Bosentan z Sildenafilem	5 563,67 zł	5 563,67 zł
bosentan+sildenafil+iloprost	46 251,39 zł	46 251,39 zł
bosentan+sildenafil+treprostinil		
bosentan+sildenafil+epoprostenol		

Zmiana wydatków płatnika związana z wprowadzeniem nowych zapisów PL B.31**Tabela 6. Wyniki analizy wpływu na budżet – populacja dorosłych**

Schemat leczenia	Koszty		
	Stary program	Nowy program	Różnica
Pierwsza linia			
monoterapia Bosentan	529 364,67 zł	264 682,33 zł	-264 682,33 zł
monoterapia Sildenafil	27 002,49 zł	13 501,24 zł	-13 501,24 zł
Bosentan i Sildenafil	0,00 zł	556 367,15 zł	556 367,15 zł
Łącznie	556 367,15 zł	834 550,73 zł	278 183,58 zł
Druga linia skojarzenie 2 lub 3 z następujących leków: (bosentan albo macytentan) z (sildenafil albo riociguat) z (iloprost albo treprostinil albo epoprostenol)			
bosentan+sildenafil+iloprost	6 151 435,32 zł	3 838 865,65 zł	-2 312 569,67 zł
bosentan+sildenafil+treprostinil			
bosentan+sildenafil+epoprostenol			
macytentan+riociguat+iloprost			
macytentan+riociguat+treprostinil			
macytentan+riociguat+epoprostenol			
macytentan+sildenafil+iloprost			
macytentan+sildenafil+treprostinil			
macytentan+sildenafil+epoprostenol			
bosentan+riociguat+iloprost			
bosentan+riociguat+treprostinil			
bosentan+riociguat+epoprostenol			
Łącznie	10 260 047,69 zł	40 771 394,25 zł	30 511 346,57 zł
Druga linia Seleksypag z (sildenafilem lub riociguatem) z (bosentanem lub macytentanem)			
Seleksypag+sildenafil+bosentanem			

Seleksypag+sildenafil+macytentanem			
Seleksypag+riocyguatem+bosentanem			
Seleksypag+riocyguatem+macytentan			
Łącznie	82 216 985,10 zł	107 730 272,87 zł	25 513 287,77 zł
Wyniki dla łącznej populacji dorosłych			
Scenariusz A	93 033 399,94 zł	149 336 217,85 zł	56 302 817,91 zł
Scenariusz B	93 033 399,94 zł	93 311 583,52 zł	278 183,58 zł

W przypadku uwzględnienia wszystkich zaproponowanych zmian w treści PL B.31 dla populacji dorosłych wydatki płatnika publicznego wzrosną o 56,3 mln zł rocznie [Scenariusz A], natomiast jeżeli nie zostaną rozszerzone zakresy refundowanych w ramach programu wskazań, dla substancji macytentan i riocyguat, wydatki płatnika publicznego wzrosną o 278 tys zł.

Tabela 7. Wyniki analizy wpływu na budżet – populacja pediatryczna

Schemat leczenia	Koszty		Różnica
	Stary program	Nowy program	
Pierwsza linia			
monoterapia Bosentan	158 809,40 zł	79 404,70 zł	-79 404,70 zł
monoterapia Sildenafil	8 100,75 zł	4 050,37 zł	-4 050,37 zł
Bosentan i Sildenafil	0,00 zł	166 910,15 zł	166 910,15 zł
Łącznie	166 910,15 zł	250 365,22 zł	83 455,07 zł
Drua linia			
skojarzenie 2 lub 3 z następujących leków: bosentan +sildenafil + (iloprost albo treprostinil albo epoprostenol)			
bosentan + sildenafil	66 764,06 zł	0,00 zł	-66 764,06 zł
bosentan+sildenafil+iloprost	555 016,72 zł	786 273,69 zł	231 256,97 zł
bosentan+sildenafil+treprostinil			
bosentan+sildenafil+ epoprostenol			
Łącznie	1 246 516,16 zł	1 585 311,36 zł	338 795,20 zł
Wyniki dla łącznej populacji dorosłych			
Łącznie	1 413 426,31 zł	1 835 676,58 zł	422 250,27 zł

W przypadku uwzględnienia zaproponowanych zmian w treści PL B.31 dla populacji pediatrycznej wydatki płatnika publicznego wzrosną o 422 tys zł rocznie.

4.3. Podsumowanie

Populacja dorosłych

- Całkowita liczebność populacji: 1200 chorych;
- Liczba pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii: 200 chorych;
- Liczba pacjentów leczonych w ramach drugiej i dalszej linii: 1000 chorych;
- Liczba pacjentów leczonych schematami obejmującymi rozszerzenie wskazań dla macytentanu i riocyguatu
 - skojarzenie 2 lub 3 z następujących leków: (bosentan albo macytentan) z (sildenafil albo riocyguat) z (iloprost albo treprostinil albo epoprostenol): 500 chorych;
 - Seleksypag z (sildenafilem lub riocyguatem) z (bosentanem lub macytentanem): 500 chorych.

Przyjęto założenie, że w przypadku wprowadzenia zapisów nowego programu, 50% pacjentów z powyższych kohort będzie leczonych nowymi terapiami. Założono równy udział nowych schematów w ramach obu kohort.

Wyniki

W przypadku uwzględnienia wszystkich zaproponowanych zmian w treści PL B.31 dla populacji dorosłych wydatki płatnika publicznego wzrosną o 56,3 mln zł rocznie [Scenariusz A], natomiast jeżeli nie zostaną rozszerzone zakresy refundowanych w ramach programu wskazań, dla substancji macytentan i riocyguat, wydatki płatnika publicznego wzrosną o 278 tys zł.

Populacja pediatryczna

- Całkowita liczebność populacji: 110 chorych;
- Liczba pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii: 60 chorych;
- Liczba pacjentów leczonych w ramach drugiej i dalszej linii: 50 chorych;

Oceniane zmiany obejmują dodanie terapii dwulekowej Bosentan i Sildenafil jako leczenia pierwszej linii. Należy zwrócić uwagę, iż terapia ta jest aktualnie dostępna dla pacjentów pediatrycznych w ramach drugiej linii leczenia, jako jedna z możliwych do zastosowania terapii skojarzonych.

Przyjęto założenie, że w przypadku wprowadzenia zapisów nowego programu, 50% pacjentów z pierwszej linii rozpocznie terapię dwulekową. W starym programie założono, iż udział terapii skojarzonych dostępnych w ramach 2 linii jest równomierny (w tym Bosentan + Sildenafil), natomiast w nowym programie założono, iż w ramach 2 linii pacjenci korzystają jedynie z 3 lekowych schematów terapii skojarzonej (bez schematu Bosentan + Sildenafil).

Wyniki

W przypadku uwzględnienia zaproponowanych zmian w treści PL B.31 dla populacji pediatrycznej wydatki płatnika publicznego wzrosną o 422 tys zł rocznie.

Należy zwrócić uwagę, iż przyjęte założenia (brak uwzględnienia w obliczeniach wszystkich możliwych schematów terapii, uwzględnienie najwyższych dopuszczalnych dawek leków) powoduje wyolbrzymienie zmian jakie spowodują wprowadzone zmiany. Rzeczywiste wydatki inkrementalne będą niższe.

5. Źródła

Rekomendacje kliniczne

ESC/ERS 2022 Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2022; 61: 2200879

ChPL

Adempas	Riociguatum
Bopaho	Bosentanum
Granpidam	Sildenafilum
Opsumit	Macitentanum
Remodulin	Treprostinilum
Revatio	Sildenafilum
Uptravi	Selexipagum
Veletri	Epoprostenolum
Ventavis	Iloprostum

Inne

Stibon 2020 Sitbon O, Chin KM, Channick RN, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. J Heart Lung Transpl 2020; 39: 300–309.

Badagliacca 2021 Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, et al. Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. Am J respir Crit Care Med. 2021; 203(4): 484–492

Hassoun 2015 Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: 1102–1110

Kirtania 2019 Kirtania L, Maiti R, Srinivasan A, et al. Effect of combination therapy of endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase-5 inhibitor on clinical outcome and pulmonary haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Clin Drug Investig. 2019; 39(11): 1031–1044

Kylhammar 2018 Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 4175–4181.

Hoeper 2022 Hoeper M, Pausch C, Olsson K, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2022 Jul 7;60(1):2102311.

Dardi 2024 Dardi F, Bouckly A, Benza R, et al. Risk stratification and treatment goals in pulmonary arterial hypertension. Eur Res J 2024 2401323.

Abman 2022 Abman SH, Mullen MP, Sleeper LA, et al. Characterisation of paediatric pulmonary hypertensive vascular disease from the PPHNet Registry. European Respiratory Journal; 59. Epub ahead of print 1 January 2022. DOI: 10.1183/13993003.03337-2020.

Apitz 2021 Apitz C, Lammers AE. Pediatric pulmonary hypertension. Cardiovascular Diagnosis and Therapy 2021; 11: 1023–1027

Maron 2017 Maron BA, Abman SH. Focusing on developmental origins and disease inception for the prevention of pulmonary hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2017; 195: 292–301

Kumar 2017 Kumar VHS. Diagnostic approach to pulmonary hypertension in premature neonates. Children; 4. Epub ahead of print 1 September 2017. DOI: 10.3390/children4090075.

Arjaans 2021 Arjaans S, Haarman MG, Roofthoof MTR, et al. Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2021; 106: 45–50