



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 56/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia
„Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego
przy wykorzystaniu produktu leczniczego
sitaksentan (Thelin®)” w ramach
terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu
zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sitaksentan (Thelin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie stanowiska

Zdaniem Rady, ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony wątroby oraz fakt braku rejestracji preparatu sitaksentan przez FDA wskazują na brak podstawowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego preparatu, co musi zostać wyjaśnione przed podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-141/GB/09) z dnia 9 grudnia 2009 r.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie płucne (PH) definiuje się, jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg w spoczynku, oznaczone za pomocą cewnikowania prawego serca. Tętnicze nadciśnienie płucne, obejmuje m.in. : idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne i tętnicze nadciśnienie płucne związane z innymi chorobami. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) charakteryzuje się identycznym dla różnych postaci obrazem zmian patologicznych w krążeniu płucnym – postępującym wzrostem oporu naczyń płucnych, które prowadzą do niewydolności prawokomorowej i przedwczesnego zgonu. Zmiany patologiczne dotyczą zwłaszcza dystalnych tętnic płucnych ($< 500 \mu\text{m}$ średnicy).^{1, 2}

W Polsce tętnicze nadciśnienie płucne rozpoznaje się u około 35-70 osób rocznie. Średnia wieku pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem tętniczym nie przekracza 35 lat. Kobiety chorują 2 razy częściej niż mężczyźni.³



Ze względu na nasilenie objawów, wyróżnia się 4 klasy czynnościowe, tożsame z klasyfikacją NYHA stosowaną w niewydolności serca. Pacjenci w I klasie nie mają ograniczeń aktywności fizycznej, podczas gdy chorzy w klasie IV są niezdolni do podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów lub objawy występują także w spoczynku.⁴

Obecny standard kliniczny

Podstawą leczenia PAH jest farmakoterapia. Stosuje się: sildenafil, bosentan, sitaksentan, iloprost, treprostynil lub w terapii skojarzonej sildenafil i iloprost.²

W wybranych przypadkach stosuje się metody zabiegowe: balonową septostomię przedsionkową lub przeszczep płuc.²

Opis świadczenia

Sitaksentan jest silnym i wysoce selektywnym antagonistą ETA, receptora endoteliny A obecnego na komórkach mięśni gładkich, zaangażowanego w procesy zwężania i remodelingu naczyń krwionośnych.⁵

Sitaksentan jest wskazany w leczeniu pacjentów z PAH (pierwotnym lub związanym ze schorzeniem tkanki łącznej) zaklasyfikowanych do klasy czynnościowej III, w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Oceniany wniosek dotyczył stosowania sitaksentanu w leczeniu PAH w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) NFZ.^{5,4}

Sitaksentan stosuje się doustnie w dawce 100 mg raz na dobę.⁵

Sitaksentan posiada status leku sierocego.⁵

Obecnie, NFZ finansuje TPZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”, którego cele to: wydłużenie przeżycia chorych na tętnicze nadciśnienie płucne, poprawa wydolności wysiłkowej, zmniejszenie duszności oraz poprawa jakości życia. W ramach programu, NFZ finansuje sildenafil, iloprost, bosentan, treprostynil.³

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej sitaksentanu obejmowała bezpośrednie porównanie zarówno z placebo jak i bosentanem oraz porównanie pośrednie z pozostałymi lekami stosowanymi w ramach odpowiedniego TPZ.⁴

W porównaniu do placebo, sitaksentan wydłużał przebyty dystans w czasie testu 6 minutowego marszu średnio, zwiększał szansę na poprawę klasy czynnościowej. Nie przedstawiono danych dotyczących wpływu sitaksentanu na ryzyko zgonu pacjenta oraz na jakość życia pacjentów z PAH.⁴

W bezpośrednim porównaniu do bosentanu, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy komparatorami.⁴

W porównaniach pośrednich, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy sitaksentanem a komparatorami.⁴

Na podstawie opinii eksperta przyjęto, że sitaksentan stosowany w skojarzeniu z sildenafilem mógłby zwiększać efektywność terapii o ok. 20%.⁴

Bezpieczeństwo stosowania

FDA trzykrotnie odmówiło rejestracji sitaksentanu do stosowania na terenie Stanów Zjednoczonych w leczeniu nadciśnienia płucnego. Brak informacji na temat przyczyn odmowy rejestracji.

ChPL podaje, że działania niepożądane związane ze stosowaniem sitaksentanu obejmowały: obrzęki obwodowe i retencję płynów, bóle głowy, kołatania serca, krwawienia z nosa i dziąseł, objawy ze strony przewodu pokarmowego.⁵

W czasie stosowania sitaksentanu może dojść do przejściowego zwiększenia aktywności aminotransferaz oraz zwiększenie stężenia bilirubiny, które mogą zwiastować uszkodzenie wątroby, stąd w czasie terapii należy monitorować czynność tego narządu. Stosowanie sitaksentanu jest przeciwwskazane u pacjentów cierpiących na łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby (klasy A-C wg klasyfikacji Child-Pugha) lub wykazujących zwiększoną aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia.⁵

W porównaniu pośrednim, nie odnaleziono istotnych różnic pomiędzy sitaksentanem a komparatorami w profilu bezpieczeństwa.⁴

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa, przedstawiono analizę minimalizacji kosztów stosowania sitaksentanu w PAH w ramach TPZ. Średni dzienny koszt dobowy leczenia PAH za pomocą sitaksentanu oszacowano na █████ zł, a roczny na ok. █████. Sitaksentan okazał się najtańszą opcją terapeutyczną w tym wskazaniu stosowaną w II rzucie.⁴

Zdaniem NFZ, średni koszt terapii bosentanem wynosi ok. 116 tys. złotych i jest niższy od szacowanego przez autorów ocenianej analizy – ok. 142 tys. złotych, wobec czego sitaksentan (ok. █████ złotych) nie jest najtańszą opcją terapeutyczną.^{6,4}

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że włączenie sitaksentanu do TPZ obniży koszty programu o ok. 322 tys., 260 tys. oraz 233 tys. złotych w kolejnych trzech latach.⁴

SMC i PBAC rekomendują finansowanie sitaksentanu ze środków publicznych.^{7,8}

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, przede wszystkim nie wyjaśniony dotychczas profil bezpieczeństwa stosowania sitaksentanu, Rada podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. A. Torbicki, M. Kurzyna. Nadciśnienie płucne [w] red. A. Szczeklik. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Kraków 2006, T. 1: 351- 359.
2. Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Grupa robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT)
3. Terapeutyczny Program Zdrowotny NFZ- Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego. Załącznik nr 29 do Zarządzenia Nr 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 roku
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Charakterystyka produktu leczniczego Thelin

6. Dane NFZ dotyczące finansowania bosentanu z dn. 01.07.2010r. (pismo znak NFZ/CF/DGL/2010/073/0245/W/13235/DDK)
7. SMC sitaxentan 100mg tablets (Thelin®), Encysive (UK) Ltd, No. (360/07), 9 March 2007
8. July 2007 PBAC Outcomes – Positive Recommendations. SITAXENTAN, tablet, 100 mg, Thelin® Encysive Pharmaceuticals Inc.